

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses
Zehlendorf —Behring Krankenhaus— Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Dohrmann

**Einfluß einer perioperativen Chemoprophylaxe mit
Metronidazol auf postoperative Komplikationen
in der elektiven Dickdarmchirurgie**

Inaugural — Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Gutmann
aus Singen/Hohentwiel

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses
Zehlendorf –Behring Krankenhaus– Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Dohrmann

**Einfluß einer perioperativen Chemoprophylaxe mit
Metronidazol auf postoperative Komplikationen
in der elektiven Dickdarmchirurgie**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Gutmann
aus Singen/Hohentwiel

Referent: Professor Dr. med. R. Dohrmann

Korreferent: Professor Dr. med. H. Lode

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.9.1984

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1 - 8
II.	Material und Methoden	9 - 17
	1) Metronidazol	9 - 12
	2) Patienten und Methodik der Anwendung von Metronidazol in der Kolorektalchirurgie	12 - 17
III.	Ergebnisse	17 - 49
	1) Ergebnisse der Untergruppen	18 - 26
	2) Häufigkeit postoperativer Komplikationen	27 - 29
	3) Bakteriologische Auswertung der Abstriche	30 - 39
	4) Bakteriologische Auswertung der Abstriche bei Patienten mit Wundinfektion	40 - 46
	5) Urinkulturen	47
	6) Laborparameter, Nebenwirkungen, zusätzliche Antibiotika-Gabe und postoperative Krankenhauaufenthaltsdauer	48 - 49
IV.	Diskussion	50 - 55
V.	Zusammenfassung	56 - 57
VI.	Literaturnachweis	58 - 66

I. EINLEITUNG

In der Dickdarm- und Rektumchirurgie treten erfahrungsgemäß sehr häufig postoperative Komplikationen auf. Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen der Bauchdecken, ferner Peritonitis und Sepsis sind sehr oft Folgen der Inokulation intestinaler Bakterien in das Operationsgebiet, das Blut und den Peritonealraum, häufig auch durch Anastomosensuffizienzen bedingt. Bei Dickdarmoperationen sind Komplikationsraten von 40-50%, vereinzelt auch höher, beschrieben. (12, 14, 16, 36)

Es sind viele klinische Studien mit systemisch angewandten Antibiotika in der Operationsvorbereitung zur Keimreduktion durchgeführt worden. Man versprach sich hiervon eine Senkung der postoperativen Komplikationsrate.

Am häufigsten Beachtung fanden bei diesen Untersuchungen Infektionen, die durch aerobe Erreger verursacht wurden, wie z.B. E. Coli.

Neuere Forschungsergebnisse jedoch deuten auf eine sehr hohe Beteiligung von Anaerobiern bei den beobachteten Wundinfektionen hin. (26, 43, 71) Dies ist auch insofern bedeutend, da Anaerobier einen Anteil von 97% der im Darm physiologischerweise lebenden Bakterien repräsentieren. (1,50) Hauptvertreter dieser anaeroben Darmflora sind mehr als 7 verschiedene Bacteroides-Arten. (69)

Im Magen, Duodenum und oberem Jejunum findet man beim Gesunden keine anaeroben Bakterien. Jedoch im Ileum können Bacteroides-Keime in einer Konzentration von 10^5 - 10^7 Organismen/ml auftreten. Im Coecum entspricht die Bakterienflora der des Faeces in Bezug auf nicht sporenbildende, anaerobe Bakterien. Man findet hierin etwa 10^{10} - 10^{11} Keime der Bacteroides-Gruppe in einem Gramm Stuhl. (1, 50)

Aerobe, koliforme Bakterien treten in Konzentrationen von 10^6 - 10^8 Organismen/g Faeces auf.

Hauptvertreter pathogener Bakterien, die allerdings nur einen geringen Prozentsatz der Darmflora repräsentieren,

sind vor allem E. Coli mit einem Anteil von 0,1-0,4% der Kolonflora und Bacteroides fragilis mit einem Anteil von 0,3-0,6%. (1, 50)

Tabelle 1: Bakterienvorkommen im Darm

Bakterien-Hauptgruppen	Keime / g Stuhl	Häufig isolierte Spezies
Enterobacteriaceae	10^7 - 10^8	E. Coli Klebsiella aerogenes Proteus mirabilis
Streptococcus	10^6 - 10^7	S. viridans S. faecalis
Lactobacillus	10^5 - 10^6	L. acidophilus L. casei
Clostridien	10^4	C. perfringens C. sporogenes
Veillonella	10^7 - 10^8	V. parvula V. alcalescens
Bacteroides	10^{10} - 10^{11}	B. vulgatus B. melaninogenicus B. fragilis
Bifidobacterium	10^{10} - 10^{11}	B. adolescentis
Eubacterium	10^{10} - 10^{11}	E. bifforme

Durch ungenügende Anaerobierdiagnostik oder bedingt durch ungeeignete Transportverfahren der Abstriche war die Dunkelziffer der anaeroben Ätiologie eitriger und septischer Infektionen hoch. Durch neuere Transportmedien, in denen Abstriche verwahrt und zur bakteriologischen Untersuchung gebracht werden können, ohne daß Luftsauerstoff oder fehlendes Nährsubstrat die empfindlichen Keime abtötet, ferner durch verbesserte Techniken in der Kultivierung der Anaerobier, gelang in letzter Zeit mehr und mehr der Nachweis nicht sporenbildender, obligat anaerober Bakterien. Als hauptverantwortlich für Infektionen oder Septikämien nach Eingriffen am Dickdarm scheinen Bacteroides fragilis zu sein. Obwohl diese Organismen nur 12% der intestinalen

Bacteroides-Isolierungen ausmachen, lassen sie sich als Erreger in 80-90% der Fälle postoperativer Komplikationen nachweisen. *Bacteroides fragilis*, ein gramnegatives, sporenloses, anaerobes Stäbchen ist von höchster Virulenz für den Menschen. Diese Eigenschaft des Bakteriums ließ sich auch in zahlreichen Tierversuchen demonstrieren. (69)

Verantwortlich für die Virulenz des *Bacteroides fragilis* sind vermutlich das Endotoxin, eine extrazelluläre Schleimkapsel, hohe Neuramidase-, Fibrinolysin- und Hämolysinaktivitäten, sowie eine Lysozym- und relative Phagozytose-resistenz. Ein weiteres Kriterium, durch welches *Bacteroides fragilis* zu den Problemkeimen gerechnet werden kann ist die Tatsache, daß es gegenüber Antibiotika eines der resistentesten Bakterien ist. Fast alle der gebräuchlichen Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline oder Aminoglykoside zeigen keine befriedigende Wirkung gegenüber *Bacteroides fragilis*, da bei diesem Bakterium mehr oder weniger determinierte Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika bestehen. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß neuere, β -Lactamase-feste Cephalosporinabkömmlinge, wie z. B. Cefoxitin oder Latamoxef gute bakterizide Wirkung bei *Bacteroides fragilis* erzielen. (11, 15, 45, 67)

Ebenso verhält es sich mit den neueren Acylureido-Penicillinen, wie z.B. Azlozillin und Mezlozillin. (66)

Bei dem Bakterium besteht keine allgemeine Resistenz gegenüber Clindamycin, das eine bakterizide Wirkung bei 99% von *Bacteroides fragilis* erzielt.

Chloramphenicol und Metronidazol erzielen mit etwa 98% bakterizider Wirkung gegenüber *Bacteroides fragilis* einen ebenso guten therapeutischen Effekt. (68, 69)

Aufgrund der guten und raschen bakteriziden Wirkung gegen alle obligaten Anaerobier wurden verschiedene Studien mit Metronidazol zur postoperativen Infektionsprophylaxe in der elektiven Dickdarmchirurgie durchgeführt. (9, 38, 72, 73)

Eine Autorengruppe konnte die postoperative Infektionsmorbidity nach Appendektomien signifikant senken. Unter dem Einfluß von Metronidazol, prophylaktisch verabreicht, konnte das Auftreten postoperativer Komplikationen, bei der Kontrollgruppe 24%, auf 2% bei den mit Metronidazol vorbereiteten Patienten gesenkt werden. (47)

In einer anderen Studie wurde Metronidazol zur Infektionsprophylaxe in der Kolorektal-Chirurgie angewandt.

Einem Teil der Patienten wurde am Operationstag 3x500mg Metronidazol i.v. verabreicht. In dieser Untersuchung konnten postoperative Infektionen -in der Kontrollgruppe 51,2% der operierten Patienten- auf 13,6% bei den Patienten verringert werden, die Metronidazol erhielten. (73)

Auch bei gynäkologischen Operationen ist eine Infektionsprophylaxe mit Metronidazol durchgeführt worden.

Da *Bacteroides fragilis* als Saprophyten physiologisch in der Scheide vorkommen, ist auch bei gynäkologischen Operationen häufig mit einer Verschleppung dieser Keime und nachfolgender Infektion zu rechnen. (27)

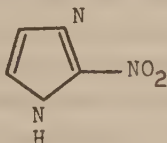
Als häufigste Erreger gynäkologischer und geburtshilflicher Infektionen lassen sich Anaerobier isolieren. (17)

Eine Arbeitsgruppe erhob eine Untersuchung mit Metronidazol als Prophylaxe für gynäkologische Patientinnen, bei denen Laparotomie notwendig war. Hysterektomien und Radikalooperationen waren bei dieser Studie die häufigsten Eingriffe. Den Autoren gelang eine Reduktion der Wundheilungsstörungen durch die Vorbereitung mit Metronidazol von 6,1% auf 1,9%. (25)

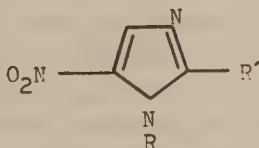
In der hier vorliegenden kontrollierten klinischen Studie wird der Einfluß von prophylaktisch verabreichtem Metronidazol, appliziert durch systemische Kurzinfusion i.v., auf das Auftreten postoperativer Komplikationen untersucht.

II. MATERIAL UND METHODEN

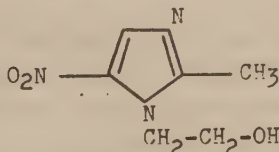
Metronidazol (1-(2-hydroethyl)-2-methyl-5-Nitroimidazol) wurde 1957 erstmalig synthetisiert. Als Ausgangsverbindung diente der Nitroimidazolring der als antimikrobiell wirksam bekannten Substanz Azomycin. (2-Nitroimidazol)



Man fand, daß bei Bindung der Nitro-Gruppe an C₅ des Imidazolringes eine Steigerung der antimikrobiellen Wirksamkeit eintrat.



Es wurden ferner die Einflüsse von R und R' bei C₁ und C₂ auf die Wirksamkeit untersucht. Dabei kam man zu dem Schluß, daß kurze Seitenketten bis zu drei C-Atomen der Substanz eine größere Wirkung verliehen. Die Wirkungen des Antibiotikums wurden bei *Trichomonas vaginalis* verglichen. Als Substanz mit größter Wirksamkeit und geringster Toxizität wurde Metronidazol entwickelt. (37)



Zuerst wurde Metronidazol mit Erfolg bei Trichomoniasis und Amöbiasis eingesetzt. Erst später wurde entdeckt, daß

selbst geringe Dosen Metronidazol gute Wirksamkeit gegen anaerobe Bakterien, sowie Mikroorganismen mit Photosynthese erzielte. (19, 23, 24, 58)

Durch das geringe Molekulargewicht von 171 kann Metronidazol, welches bei physiologischem pH hauptsächlich undissoziiert vorliegt, Zellmembranen leicht durchdringen. Die gegen Metronidazol sensiblen Mikroorganismen besitzen zur Übertragung des beim anaeroben Stoffwechsel bei der Oxidation organischer Substrate freiwerdenden Wasserstoffs auf einen organischen Acceptor bestimmte biochemische Redoxsysteme, bestehend aus Transportproteinen für Elektronen und Wasserstoff. (70)

Diese Proteine haben ein niedriges Redox-Potential und reduzieren beim Eintritt von Metronidazol in die Zelle die Nitro-Gruppe des Metronidazol, wobei dieser Reduktion eine zweifache Bedeutung zukommt. Einerseits nimmt die Konzentration des nicht reduzierten Metronidazols in der Zelle ab. Es entsteht ein Konzentrationsgradient der intrazellulären Metronidazol-Konzentration gegenüber dem Extrazellularraum. Die Folge ist, daß weiteres Metronidazol in die Zelle eindringt. Hierdurch erklärt sich die selektive Aufnahme von Metronidazol der sensiblen Organismen.

Zweitens entstehen Derivate des Metronidazol, die auf die Zellen insofern einen schädigenden Einfluß haben, als sie sich mit bestimmten Makromolekülen verbinden und zelluläre Funktionen beeinflussen. Der letale Effekt der Substanz ist wahrscheinlich die Folge einer Reaktion zwischen einem elektrophilen Metaboliten des Metronidazol und Nucleinsäuren. (20, 35, 56)

Da die Reduktionssysteme, die mit Metronidazol interferieren nur bei Anaerobiern und Mikroorganismen mit Photosynthese vorkommen ist das Wirkungsspektrum dieses Antibiotikums auf diese Arten von Mikroorganismen beschränkt.

Metronidazol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, ebenso erfolgt die Diffusion aus dem Plasma in das Gewebe rasch, unabhängig von der Applikationsart. (33)

Im Organismus wird Metronidazol hauptsächlich an der Seiten-

Kette des C_1 oxidiert, wobei ein Essigsäurerest entsteht. Die Nitro-Gruppe wird nicht reduziert. (34)

Dieser Metabolit von Metronidazol findet sich im Urin. Später wurde ein weiterer Metabolisierungsweg des Metronidazol im Organismus gefunden. Hierbei wird die Methylgruppe an C_2 oxidiert, und es ergeben sich über verschiedene weitere Abbauewege noch fünf andere Metaboliten, die im Urin in verschiedenen Konzentrationen erscheinen. (61)

Infolge der relativ hohen Halbwertszeit von 7,5 Stunden fand man, daß bei Gabe von 500mg Metronidazol eine höchste Plasma-Konzentration von durchschnittlich $26\mu\text{g/ml}$ nach etwa 30min und eine geringste Plasma-Konzentration von im Durchschnitt $12\mu\text{g/ml}$ nach 7,5 Stunden vorhanden war.

Bei diesen Untersuchungen wurden 3 x täglich 500mg Metronidazol während 20 min. i.v. infundiert. (33)

Die minimale Hemmkonzentration der sensiblen Organismen liegt bei $6,2\mu\text{g/ml}$. (22, 33)

Bei $8\mu\text{g/ml}$ werden nahezu alle Bacteroides-Keime getötet. (59)

Dieser Wert wird über die gesamte Behandlungsdauer bei dreimaliger Gabe von 500mg Metronidazol leicht überschritten, da sich hierbei der Serumspiegel zwischen $16-30\mu\text{g/ml}$ bewegt. (33)

Über die Toxizität sind verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden. In Vitro-Untersuchungen über die genetische Toxizität von Metronidazol ergaben, daß die Substanz keine genetischen Schäden hervorruft. Chromosomenaberrationen ließen sich nicht nachweisen. In Vivo wurden diese Beobachtungen weitgehend bestätigt. Unter bestimmten Bedingungen hingegen, wenn beispielsweise der Metronidazol-Metabolismus durch individuelle Faktoren beeinflusst wird, kann es zu genetischen Schäden kommen. (30)

Ein schädigender Einfluß auf menschliche Lymphozyten ist sowohl in vitro als auch in vivo nicht nachzuweisen. (30)

In Tierversuchen stellte man vereinzelt eine kanzerogene

und mutagene Wirkung fest. Es gibt aber keinen Hinweis, daß für den Menschen analoges gilt. Dieser Schluß läßt sich aus einer über 10 Jahre angelegten Studie ziehen. (4) Teratogene Nebenwirkungen konnten bei Metronidazol nicht beobachtet werden. In einer Studie, in der schwangeren Frauen zur Behandlung einer Trichomoniasis vaginalis Metronidazol verabreicht wurde, konnte bei keiner der behandelten Frauen ein Einfluß des Medikaments auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen oder auf das Auftreten von Mißbildungen nachgewiesen werden. (51)

Bei hohen Dosierungen über lange Zeiträume lassen sich jedoch Störungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes, wie Nausea und Erbrechen beobachten. Hinzutreten können ferner neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Ataxie, Depression und, wenngleich auch äußerst selten, epileptiforme Anfälle. Diese Erscheinungen sind, ebenso wie auftretende periphere Neuropathien, reversibel und verschwinden nach Absetzen des Metronidazol. (8) Ferner sind Interaktionen von Metronidazol mit Warfarin und reversible Leukopenien beschrieben worden. (6, 8, 18) Leukopenien sind als Folge eines beschleunigten Abbaus der weißen Blutzellen anzusehen. Metronidazol besitzt keinen hemmenden Einfluß auf das Knochenmark. (18) Infolge einer möglichen Hemmung der Alkoholdehydrogenase sollte während der Behandlung mit Metronidazol Alkohol gemieden werden. (8)

Patienten und Methodik der Anwendung von Metronidazol in der Kolorektalchirurgie.

Von Mai 1980 bis Januar 1981 wurde in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Behring, eine prospektive, kontrollierte klinische Studie über den Einfluß einer perioperativen Prophylaxe mit Metronidazol auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei 60 Patienten, die zur Dickdarmoperation vorgesehen waren, durchgeführt.

Für diese Untersuchung wurden besondere, standardisierte Protokollbögen erstellt, auf denen der postoperative Verlauf der in die Studie einbezogenen Patienten in eindeutiger Weise über maximal 3 Wochen dokumentiert wurde. Die Patienten wurden alle in sehr sorgfältiger Weise auf den bevorstehenden Eingriff vorbereitet. Notfall-Operationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 2: Patienten, Operationen und Diagnosen

Patienten	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Durchschnittsalter	61,9 (Jahre)	63,4 (Jahre)
Männer	14	15
Frauen	16	15

Operationen	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Sigmaresektion	7	7
Hemikolektomie re.	7	6
Hemikolektomie li.	-	3
Transversumresektion	4	7
Anus-Praeter-Rück- verlegung	3	3
Rektumamputation, abd.-sacral	6	3
Andere	3	1

Diagnosen	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Tumor	22	25
Andere	8	5

Nach dem Prinzip der alternierenden Reihe wurden die 60 Patienten in zwei Gruppen unterteilt und folgendermaßen zur Operation vorbereitet: Praeoperativ erhielten alle Patienten während mindestens 6 Tagen schlackenarme, bezw. -freie Kost, die von der Küche des Hauses zubereitet wird. Orthograde Spülungen wurden nicht durchgeführt. Soweit möglich erhielten die Patienten am Vorabend der Operation einen Einlauf zur restlichen Entleerung des Darmes. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen erhielt die eine Hälfte der Patienten Metronidazol per Kurzinfusion i.v. in folgender Weise: 500mg Metronidazol, entsprechend 100ml Infusionslösung, wurden jeweils um 22⁰⁰ am Vorabend des Operationstages, am Operationstag jeweils 500mg zum Zeitpunkt der Operation, ferner um 16⁰⁰ und um 24⁰⁰, verabreicht. An den darauffolgenden 3 Tagen wurden jeweils 500mg um 8⁰⁰, 16⁰⁰ und 24⁰⁰ Uhr infundiert. Es wurde bei den Infusionen stets darauf geachtet, daß die Infusionsdauer ca. 20 min. betrug.

Bei allen Patienten wurden sowohl praeoperativ als auch während des gesamten Zeitraums der stationären Behandlung mehrere Laborparameter in definierten Abständen bestimmt und in den Verlaufsprotokollen vermerkt. Hierzu zählten Leukozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin, Kreatinin i.S., Gesamteiweiß und Transaminasen.

Intraoperativ wurden Abstriche der Anastomose -bei Rektumamputationen der Sakralhöhle- sowie der Bauchhöhle oder des Darmes angefertigt. Am 3. postoperativen Tag folgte ein Wund-, oder Drainabstrich, welcher bei Infektion der Operationswunde mehrfach kontrolliert wurde.

Um den Nachweis anaerober Keime zu ermöglichen wurden die Abstriche in einem speziellen Nährmedium (Port-A-Cul^R) unter Ausschluß von Luftsauerstoff verwahrt und zur bakteriologischen Untersuchung in das Landesmedizinaluntersuchungsamt gebracht.

In dem standardisierten Verlaufsprotokoll wurden im weiteren Daten über den postoperativen Verlauf vermerkt, so das Auftreten von Fieber, eitrige Sekretion aus der Drainage oder Störungen der Wundheilung. Ebenfalls wurden Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis oder Sepsis notiert. Erfasst wurden auch zusätzliche Medikationen wie die Notwendigkeit der Verabreichung von Antibiotika oder anderer Medikamente.

Auf Nebenwirkungen der Metronidazol-Behandlung wurde ebenso geachtet und diese, falls beobachtet, vermerkt.

Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Kollektive wurden ferner Nebenerkrankungen wie Diabetes Mellitus, Hypertonus, Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen bei beiden Gruppen beachtet. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, fanden sich hierbei keine erheblichen Unterschiede.

Auch war die postoperative Behandlung in beiden Gruppen ähnlich in Bezug auf die Häufigkeit von Drainage, i.v.-Katheter, Blasenkatheter, Infusionstherapie und Begleitmedikation wie Digitalis, Antiphlogistika zur Abschwellung der Anastomose oder Parasympathomimetika zur Behebung der postoperativen Darmatonie.

Tabelle 3: Postoperative Maßnahmen, Nebenerkrankungen

	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Drainage	22	25
i.v.-Katheter	7	14
Blasenkatheter	17	22

Herzinsuffizienz	22	23
Adipositas	5	6
Diabetes Mellitus	2	-
Hypertonus	4	4
Niereninsuffizienz	-	1
Voroperationen	7	5

Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten in je 4 Untergruppen aufgeteilt, nach Art der Operationen, sowie deren Schwere und Dauer.

Tabelle 4: Unterteilung der Pat. anhand der Operationen

Gruppe 1 N=25	Metronidazol- gruppe N=11	Kontroll- gruppe N=14
Sigmaresektionen	7	7
Transversumresektionen	4	7

Gruppe 2 N=16	Metronidazol- gruppe N=7	Kontroll- gruppe N=9
Hemikolektomie re.	7	6
Hemikolektomie li.	-	3

Gruppe 3 N=9	Metronidazol- gruppe N=6	Kontroll- gruppe N=3
Rektumamputation, abdominal-sacral	6	3

Gruppe 4 N=10	Metronidazol- gruppe N=6	Kontroll- gruppe N=4
Anus-Praeter-Rück- verlegung	3	3
Andere	3	1

Innerhalb dieser 4 Untergruppen wurde nun das Auftreten von Fieber über 38°C, Sepsis, Peritonitis, eitriger Sekretion aus der Drainage und Anastomosensuffizienzen untersucht und ausgewertet. Es sollte hierbei geklärt werden, ob sich in diesen Punkten Unterschiede bei den verschiedenen Operationen ergeben.

Das Auftreten von Harnwegsinfekten wurde hierbei nicht berücksichtigt, da das Wirkungsspektrum von Metronidazol eine Verringerung dieser Komplikation ausschließt. Auch sollte das Verhüten postoperativer Harnwegsinfekte nicht Ziel einer peri-

operativen Antibiotikaprophylaxe sein, da diese Komplikationen beim Auftreten von klinischer Symptomatik gut und gezielt therapierbar sind.

III. ERGEBNISSE

Die Auswertungen der postoperativ aufgetretenen Komplikationen innerhalb der 4 Untergruppen sind in Tabelle 5a und 5b, sowie in Abbildung 1-6 auf Seite 18-24 dargestellt.

	Gruppe 1 N=25		Gruppe 2 N=16		Gruppe 3 N=9		Gruppe 4 N=10	
	Metro- nidazol N=11	Kon- trolle N=14	Metro- nidazol N=7	Kon- trolle N=9	Metro- nidazol N=6	Kon- trolle N=3	Metro- nidazol N=6	Kon- trolle N=4
	%	%	%	%	%	%	%	%
Wundinfektion	3	27 8	1	7 77	2	33 3	-	3 75
Fieber über 38°C mehr als 3 Tage	2	18 5	1	5 55	1	16 1	1	2 50
Eitrige Sekretion aus der Drainage	-	6 42	1	3 33	-	-	-	1 25
Peritonitis	-	2 14	-	3 33	-	-	-	1 25
Sepsis	-	2 14	1	2 22	-	-	-	1 25
Anastomosensuffizienz	-	4 28	-	3 33	-	-	-	1 25

Tabelle 5a

Tabelle 5b

Gruppe 3	Rektumamputationen abdominal-sakral	Metro- nidazol N=6	Kon- trolle N=3
Wundinfektionen, abdominal		1 = 16%	2 = 66%
Wundinfektion, sakral		1 = 16%	3 = 100%

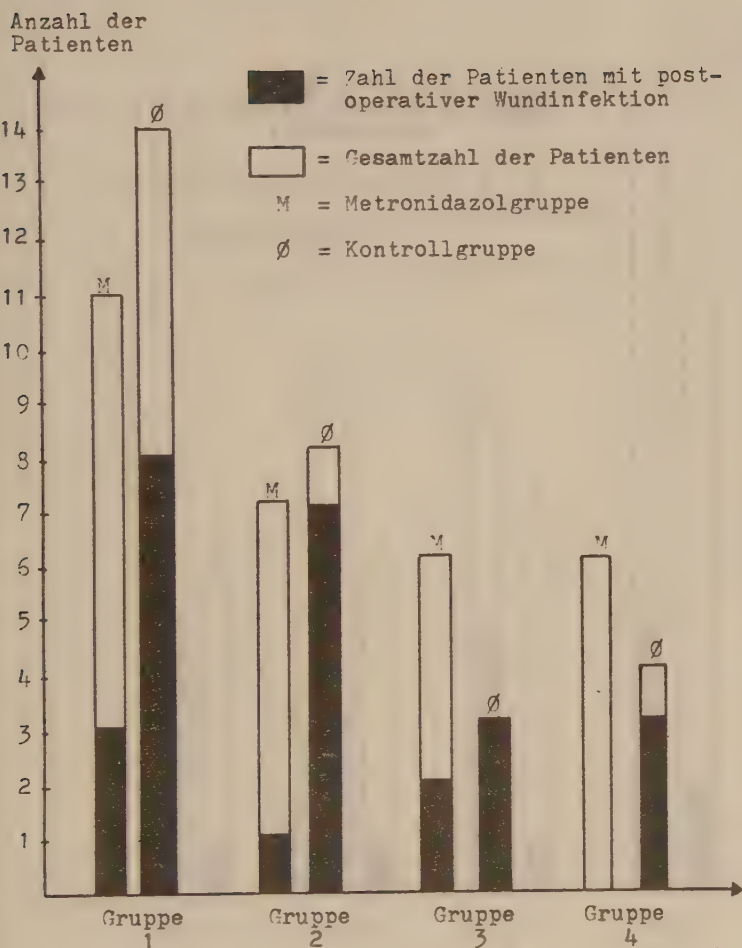


Abb.1 Auftreten von postoperativen Wundinfektionen innerhalb der 4 Untergruppen

Anzahl der
Patienten

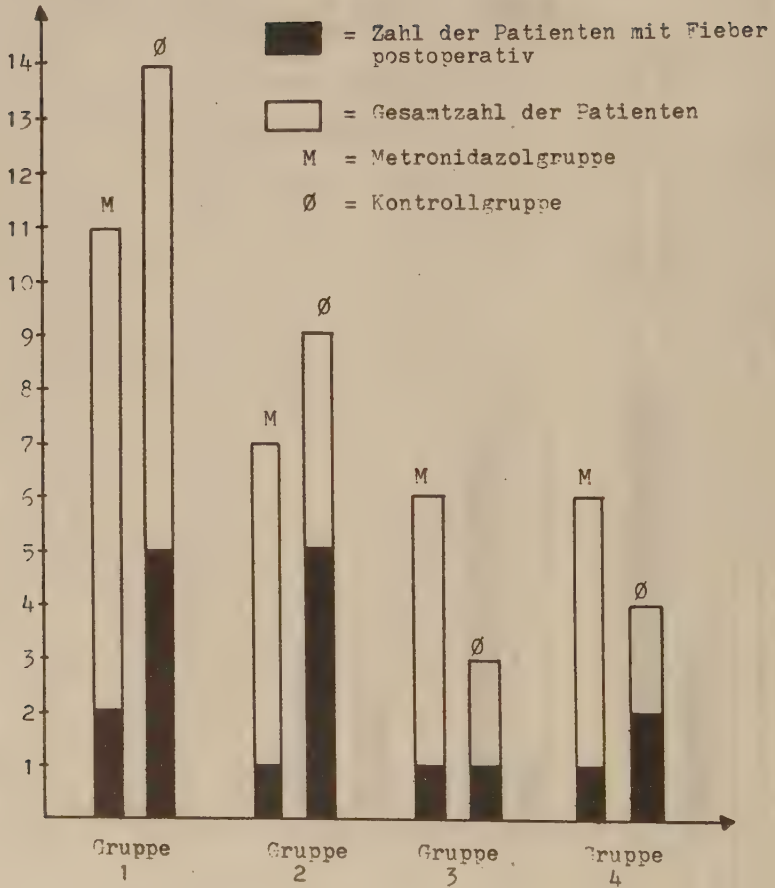


Abb. 2 Auftreten von postoperativem Fieber über 38°C innerhalb der 4 Untergruppen.

Anzahl der
Patienten

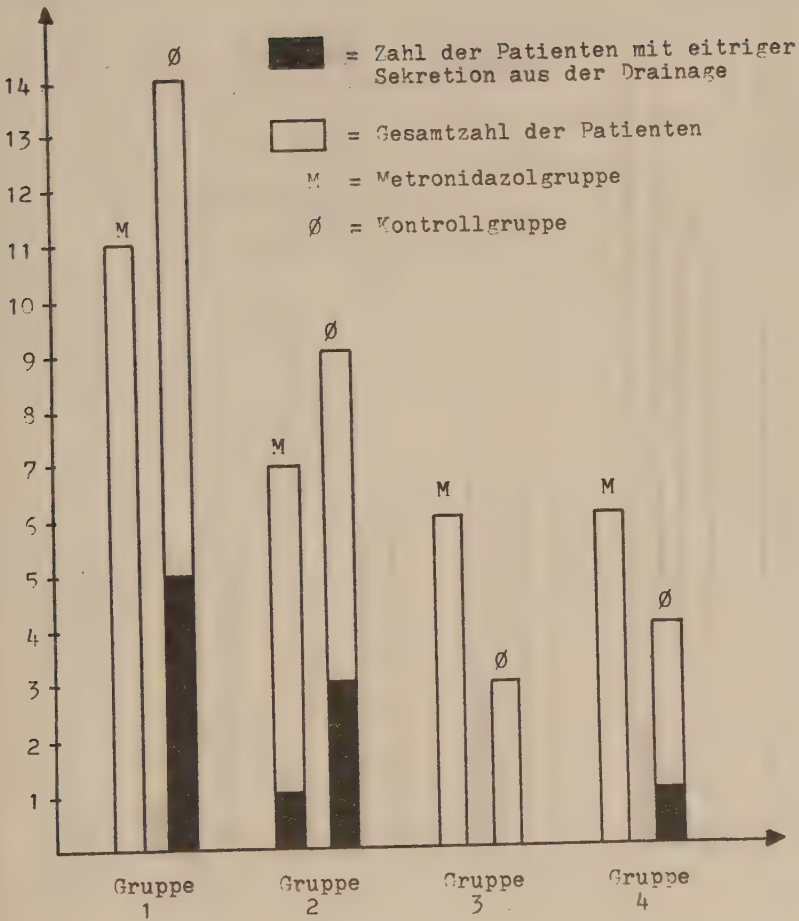


Abb. 3 Auftreten von eitriger Sekretion aus der Drainage innerhalb der 4 Untergruppen.

Anzahl der
Patienten

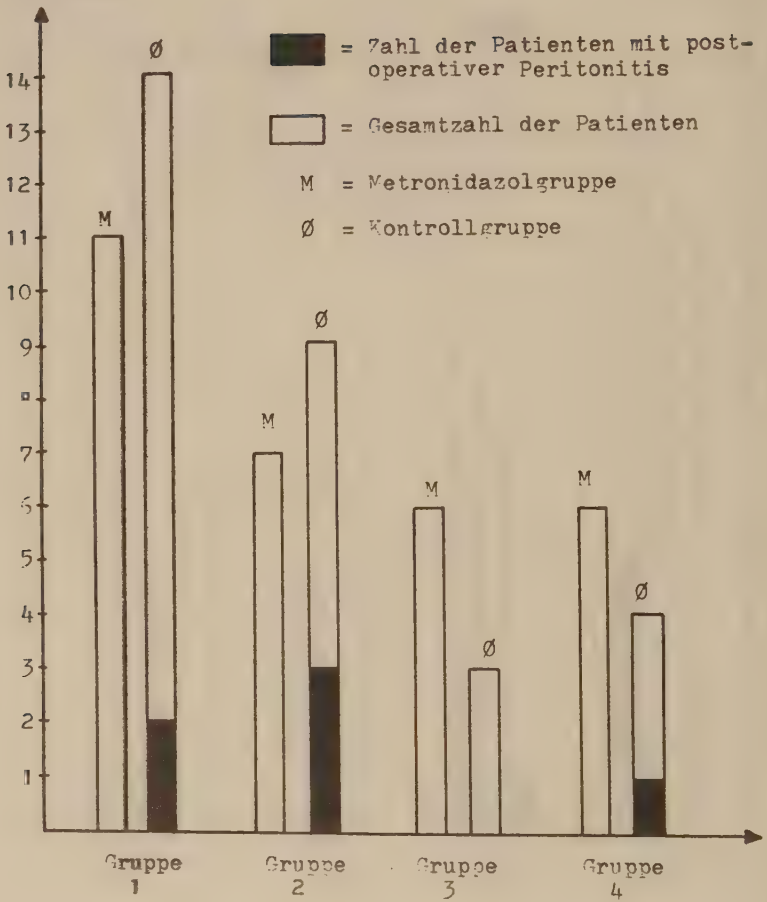


Abb. 4 Auftreten von postoperativer Peritonitis innerhalb der 4 Untergruppen.

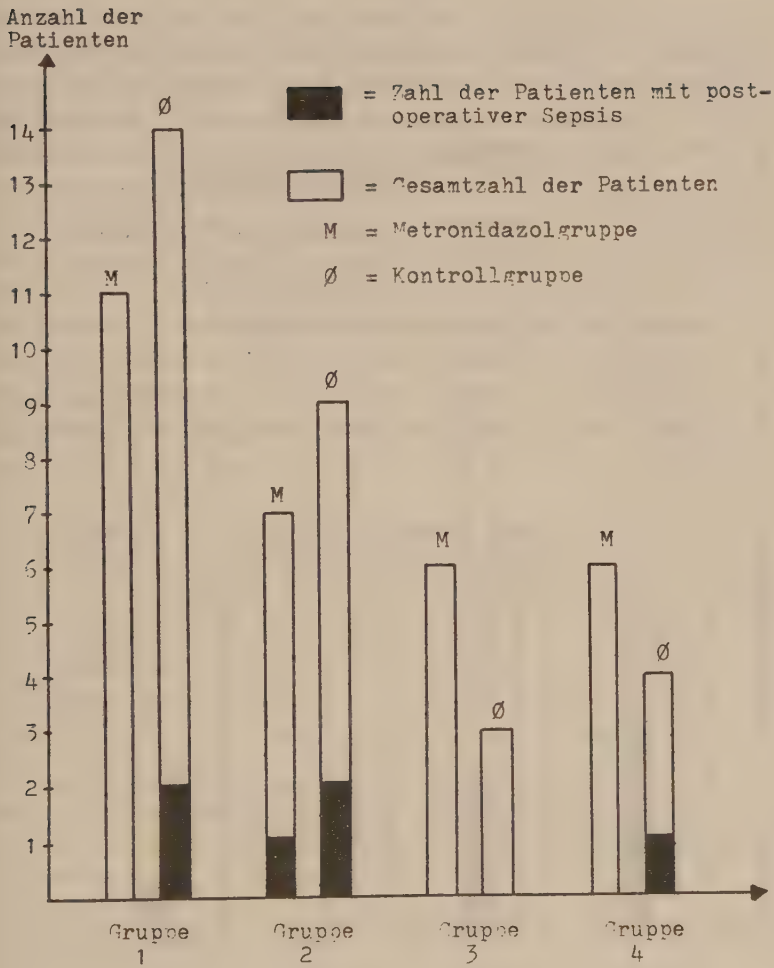


Abb. 5 Auftreten von postoperativer Sepsis innerhalb der 4 Untergruppen.

Anzahl der
Patienten

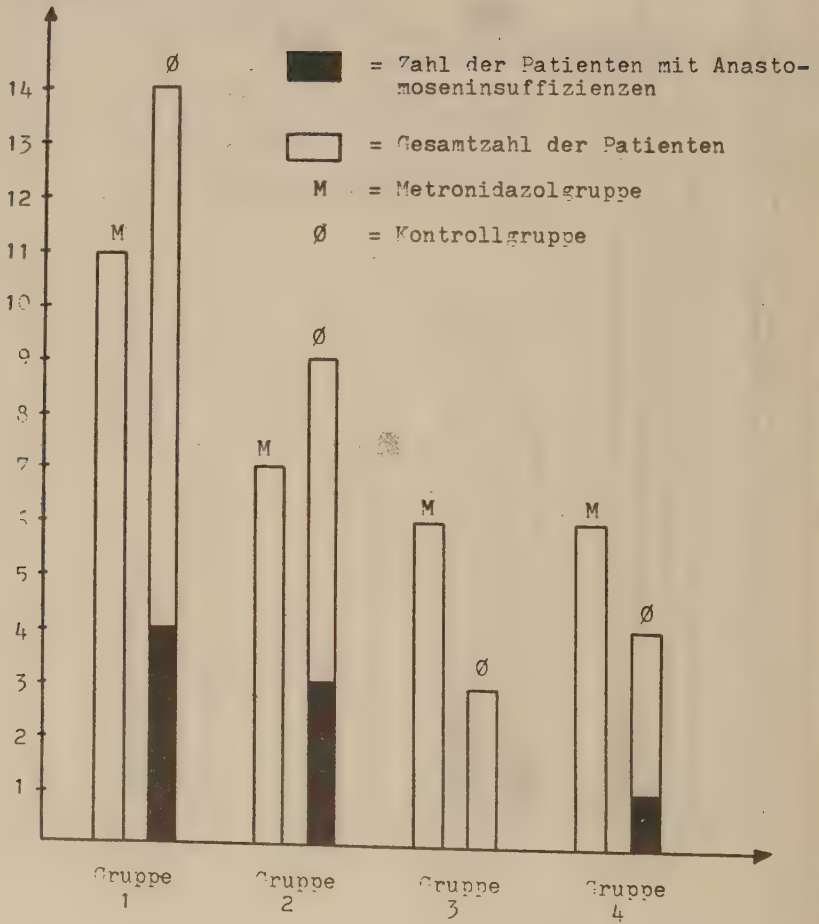


Abb. 6 Auftreten von postoperativen Anastomoseninsuffizienzen innerhalb der 4 Untergruppen.

Da sich die Resultate der einzelnen Untergruppen nicht deutlich voneinander unterschieden, konnten die Untergruppen zur statistischen Berechnung wieder zusammengefaßt werden. Inwieweit signifikante Unterschiede zwischen der Metronidazol- und der Kontrollgruppe bezüglich des Auftretens von postoperativem Fieber, Wundinfektion, Peritonitis, Sepsis, eitriger Sekretion aus der Drainage oder Anastomoseninsuffizienzen bestehen, sollte durch den χ^2 -Test ermittelt werden. Die Berechnungen wurden am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurden Tabellen erstellt, in denen das Auftreten der entsprechenden Komplikation über bestimmte Zeiträume aufgelistet wurde.

Tabelle 6: Dauer der Wundinfektionen

	Keine	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	24	2	4	-	30
Kontrollgruppe	9	8	10	3	30

Tabelle 7: Auftreten von Sepsis

	Keine	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	29	1	-	-	30
Kontrollgruppe	25	3	2	-	30

Tabelle 8: Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

	Keine	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	30	-	-	-	30
Kontrollgruppe	22	2	6	-	30

Tabelle 9: Dauer der eitrigen Sekretion aus der Drainage

	Keine	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	29	1	-	-	30
Kontrollgruppe	20	4	6	-	30

Tabelle 10: Auftreten von Peritonitis

	Keine	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	30	-	-	-	30
Kontrollgruppe	23	4	3	-	30

Tabelle 11: Auftreten von Fieber über 38°C

	Keines	1-10 Tage	10-20 Tage	> 20 Tage	
Metronidazolgruppe	25	4	1	-	30
Kontrollgruppe	17	6	7	-	30

Nach der Berechnung ergaben sich für x^2 folgende Werte:

Tabelle 6 (Wundinfektion)	FG = 3, $x^2 = 15,9$
Tabelle 7 (Sepsis)	FG = 2, $x^2 = 3,3$
Tabelle 8 (Anastomoseninsuffizienz)	FG = 2, $x^2 = 9,2$
Tabelle 9 (Eitrige Sekretion)	FG = 2, $x^2 = 9,4$
Tabelle 10 (Peritonitis)	FG = 2, $x^2 = 7,9$
Tabelle 11 (Fieber)	FG = 2, $x^2 = 6,4$

Anhand der gewonnenen Werte für χ^2 lassen sich folgende Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ treffen:

Signifikante Verringerungen durch die perioperative Metronidazol-Prophylaxe waren bei den in Tabelle 12 aufgeführten, postoperativ nach Dickdarmoperationen typisch auftretenden, Komplikationen zu verzeichnen.

Tabelle 12: Komplikationen, die durch perioperative Prophylaxe mit Metronidazol signifikant gesenkt werden konnten.

	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Wundinfektionen	6 = 20%	21 = 70%
Anastomoseninsuffizienz	-	8 = 27%
Eitrige Sekretion aus Drainage	1 = 3%	10 = 33%
Peritonitis	-	7 = 23%
Fieber über 38°C	5 = 17%	13 = 43%

Bei Harnwegsinfektionen -in der Kontrollgruppe 70%, bei mit Metronidazol vorbereiteten Patienten 50%- konnte, wie durch das Wirkungsspektrum von Metronidazol zu erwarten, keine signifikante Verringerung erreicht werden.

Es ergaben sich ferner keine signifikanten Unterschiede im Auftreten einer postoperativen Sepsis. Der eine in der Metronidazolgruppe vorkommende Sepsis-Fall war durch eine Infektion des zentralen Venenkatheters bedingt. Hierbei ließen sich an der Spitze des Venenkatheters Bakterien der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* isolieren.

Die septischen Zustandsbilder der Patienten der Kontrollgruppe verliefen allesamt sehr viel schwerer. So war bei 3 der 5 Patienten der Kontrollgruppe, bei denen eine Sepsis beobachtet wurde, Intensivtherapie und künstliche Beatmung

nötig. Zwei der 5 Patienten verstarben.

Eine gesonderte Stellung unter den Wundinfektionen nehmen die Sekundärheilungen der sakralen Wunde bei den abdominal-sakralen Rektumamputationen ein, da es hierbei oft zu sehr ausgedehnten Wundhöhlen mit langwieriger Heilung kommt. Ein positiver Einfluß einer perioperativen Antibiotika-Prophylaxe auf diese Art der Komplikation wäre demnach äußerst wünschenswert.

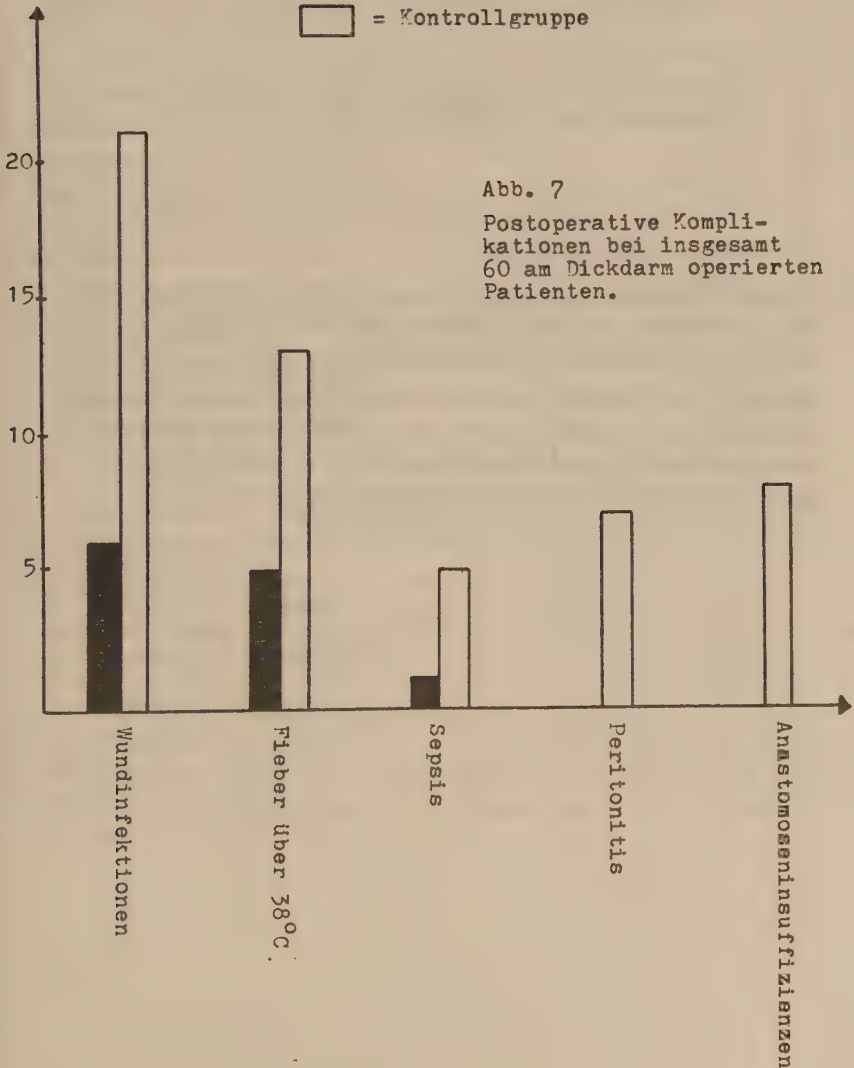
In dieser Untersuchung konnte bei 5 von 6 der mit Metronidazol vorbereiteten Patienten eine primäre Heilung der sakralen Wunde erreicht werden. Bei den 3 abdominal-sakralen Rektumamputationen der Kontrollgruppe traten in jedem Falle ausgedehnte Sekundärheilungen der sakralen Wunde auf. Bei zwei dieser Patienten ließen sich Keime der Bacteroides-Gruppe aus den Wundabstrichen isolieren, bei dem dritten Patienten waren Clostridium tetani und Peptostreptokokken aus den Wundabstrichen identifiziert worden. In allen drei Fällen lag somit eine Beteiligung anaerober Keime vor. Bei dem Patienten mit sakraler Wundinfektion, der mit Metronidazol vorbereitet wurde, war die Wundinfektion rein aerober Natur.

In der folgenden Abb. 7 sind die postoperativen Komplikationen aller 60 Patienten graphisch dargestellt.

Anzahl der
Patienten

■ = Metronidazolgruppe

□ = Kontrollgruppe



Bakteriologie

Ob und inwieweit sich eine praeoperative Reduktion der als besonders virulent anzusehenden Keime der Bacteroides-Gruppe, insbesondere Bacteroides fragilis, durch die Anwendung von Metronidazol erreichen läßt, kann anhand der intraoperativ angefertigten Abstriche gesehen werden. Die Resultate dieser Abstriche sind in Tabelle 13-16, sowie Abb. 8 und 9 zusammengefaßt.

Tabelle 13: Intraoperative Abstriche der Metronidazolgruppe

Intraoperative Abstriche der Anastomose oder Sakralhöhle bei Patienten, die mit Metronidazol vorbereitet wurden.

Aus 26 Abstrichen ließen sich isolieren:

ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	21	80,7
E. Coli hämolytica	14	53,8
Streptokokken, Serogruppe D	10	38,4
Clostridium perfringens	4	15,3
E. Coli mucosa	3	11,5
Streptokokken, β -hämolysierend	3	11,5
Proteus vulgaris	3	11,5
Klebsiella pneumoniae	2	7,6
Streptokokken, vergrünend	1	3,8
Pseudomonas aeruginosa	1	3,8
Enterobacter aerogenes	1	3,8
Bacteroides-Gruppe	1	3,8

Tabelle 14: Intraoperative Abstriche der Metronidazolgruppe

Intraoperative Abstriche der Bauchhöhle oder des Darmes bei Patienten, die mit Metronidazol vorbereitet wurden. Aus 22 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	18	81,8
E. Coli hämolytica	8	36,3
Streptokokken, Serogruppe D	8	36,3
Streptokokken, β -hämolysierend	4	18,1
E. Coli mucosa	2	9,0
Clostridium perfringens	2	9,0
Proteus vulgaris	2	9,0
Streptokokken, vergrünend	2	9,0
Bacteroides-Gruppe	2	9,0
Klebsiella pneumoniae	1	4,5
Enterobacter cloacae	1	4,5
Proteus morganii	1	4,5
Enterobacter aerogenes	1	4,5

Tabelle 15: Intraoperative Abstriche der Kontrollgruppe

Intraoperative Abstriche der Anastomose oder Sakralhöhle bei den Patienten der Kontrollgruppe. Aus 26 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	23	88,4
Streptokokken, Serogruppe D	15	57,6
Bacteroides-Gruppe	13	50,0
E. Coli hämolytica	8	30,7
Streptokokken, vergrünend	5	19,2
Klebsiella pneumoniae	4	15,3
Streptokokken, β -hämolysierend	3	11,5
Clostridium perfringens	2	7,6
Peptostreptokokken	2	7,6
Pseudomonas aeruginosa	2	7,6
Streptokokken, nicht hämolysierend	1	3,8
Enterobacter aerogenes	1	3,8
Anaerobe Corynebakterien	1	3,8

Tabelle 16: Intraoperative Abstriche der Kontrollgruppe

Intraoperative Abstriche der Bauchhöhle oder des Darmes bei den Patienten der Kontrollgruppe. Aus 25 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	16	64,0
Streptokokken, Serogruppe D	8	32,0
Bacteroides-Gruppe	8	32,0
E. Coli hämolytica	5	20,0
Streptokokken, vergrünend	5	20,0
Clostridium perfringens	4	16,0
Klebsiella pneumoniae	2	8,0
Streptokokken, β -hämolsierend	2	8,0
Proteus vulgaris	1	4,0
Pseudomonas aeruginosa	1	4,0
Proteus mirabilis	1	4,0
Streptokokken, nicht hämo- lysierend	1	4,0

Die Unterschiede im Erregerspektrum der intraoperativen Abstriche zwischen Metronidazol- und Kontrollgruppe sind in Abb. 8 und 9 dargestellt.

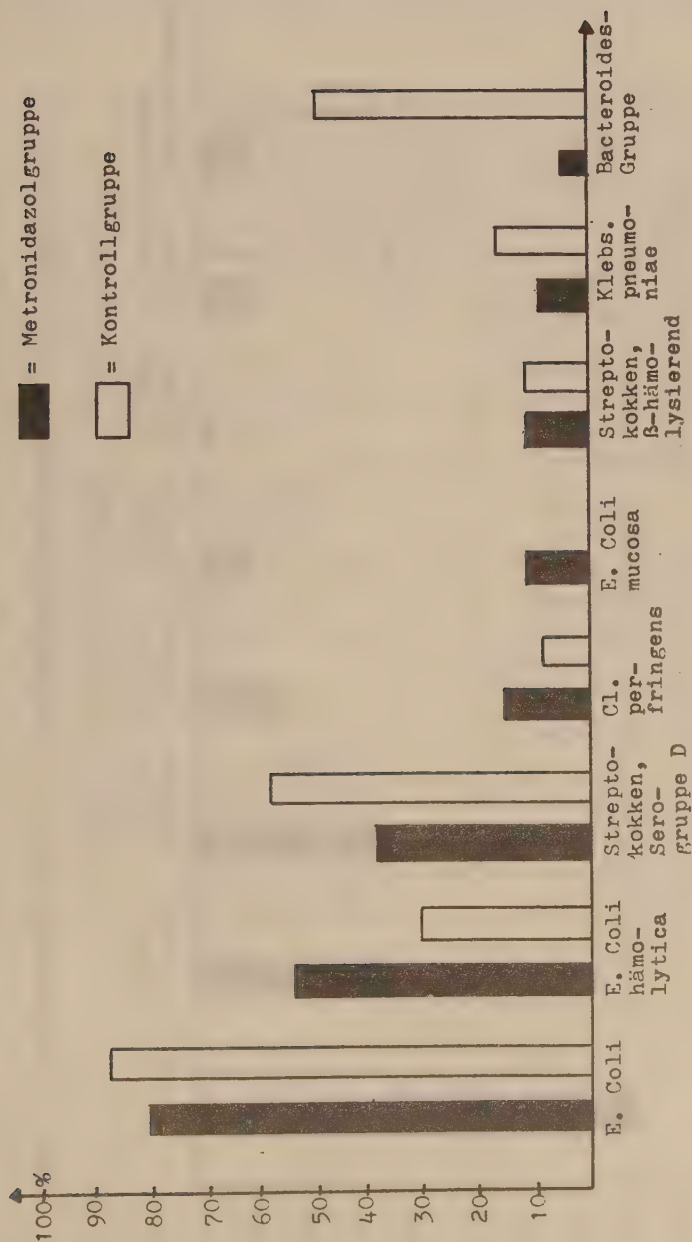


Abb. 8: Erregerspektrum der intraoperativen Anastomosen-, bzw. Sakralhöhlen-abstriche

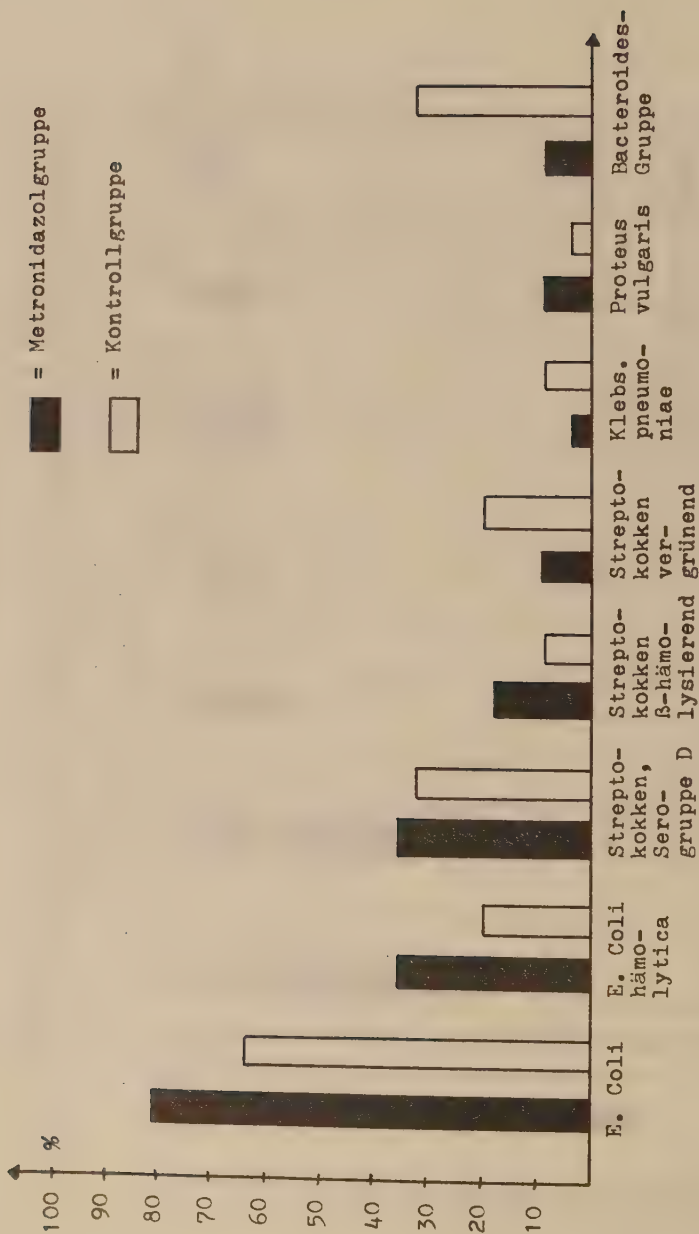


Abb. 9: Erregerspektrum der intraoperativen Bauchhöhlen-, bzw. Darmabstriche

Die Ergebnisse der postoperativen Wundabstriche sind in Tabelle 17 und 18, sowie im Vergleich in Abb. 10 ersichtlich.

Tabelle 17: Postoperative Wundabstriche der Metronidazolgruppe

Postoperative Wundabstriche bei Patienten, die mit Metronidazol vorbereitet wurden. Aus 28 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	18	64,2
Streptokokken, Serogruppe D	11	39,2
E. Coli hämolytica	8	28,5
Streptokokken, β -hämolysierend	5	17,8
Klebsiella pneumoniae	3	10,7
Streptokokken, vergrünend	2	7,1
Pseudomonas aeruginosa	2	7,1
E. Coli mucosa	1	3,5
Staphylokokken	1	3,5
Staphylococcus aureus	1	3,5
Proteus mirabilis	1	3,5
Proteus morgani	1	3,5
Streptokokken, Serogruppe B	1	3,5

Tabelle 18: Postoperative Wundabstriche der Kontrollgruppe

Postoperative Wundabstriche bei den Patienten der Kontrollgruppe. Aus 28 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
Bacteroides-Gruppe	16	57,1
E. Coli	14	50,0
E. Coli hämolytica	8	28,5
Streptokokken, Serogruppe D	5	17,8
Streptokokken, β -hämolsierend	5	17,8
Staphylokokken	4	14,2
Clostridium perfringens	4	14,2
Streptokokken, vergrünend	3	10,7
Staphylococcus aureus	3	10,7
Proteus vulgaris	1	3,5
Klebsiella pneumoniae	1	3,5
Clostridium spp.	1	3,5

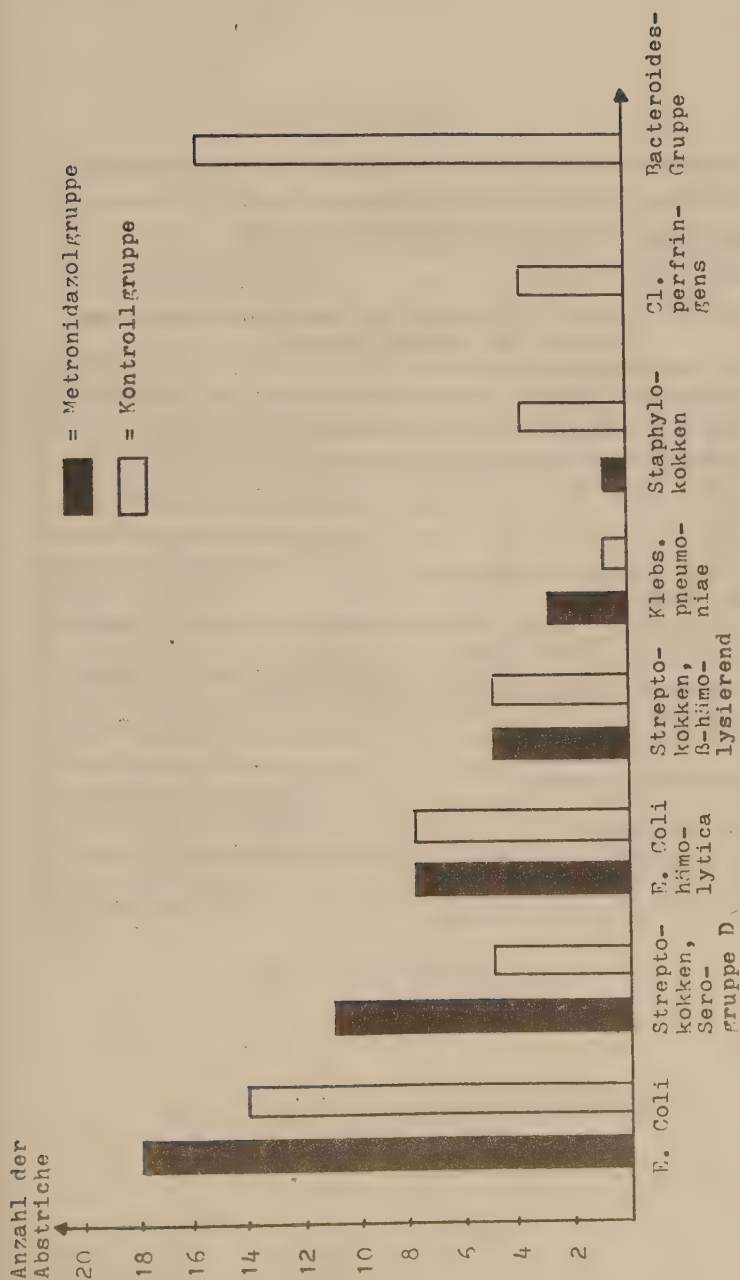


Abb. 10 Erregerspektrum der postoperativen Wundabstriche

Welche Erreger sich nun hauptsächlich aus Wundabstrichen von infizierten Wunden anzüchten lassen, soll in Tabelle 19 und 20, sowie in Abb. 11 aufgeführt werden.

Tabelle 19: Wundabstriche bei Patienten mit Wundinfektion der Metronidazolgruppe

Postoperative Wundabstriche der Patienten mit Wundinfektion, die mit Metronidazol vorbereitet wurden. Aus 6 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
E. Coli	5	83,3
E. Coli hämolytica	3	50,0
Streptokokken, Serogruppe D	2	33,3
Streptokokken, β -hämolysierend	2	33,3
Streptokokken, vergrünend	1	16,6
Klebsiella pneumoniae	1	16,6
Proteus mirabilis	1	16,6
Pseudomonas aeruginosa	1	16,6

Tabelle 20: Wundabstriche bei Patienten der Kontrollgruppe mit Wundinfektion.

Postoperative Wundabstriche bei Patienten mit Wundinfektion der Kontrollgruppe. Aus 21 Abstrichen ließen sich isolieren:		
ERREGER	ANZAHL	%
Bacteroides-Gruppe	14	66,6
E. Coli	9	42,8
E. Coli hämolytica	8	38,0
Streptokokken, Serogruppe D	5	23,8
Streptokokken, β -hämolysierend	5	23,8
Clostridium perfringens	4	19,0
Staphylococcus aureus	3	14,2
Staphylokokken	2	9,5
Klebsiella pneumoniae	1	4,7
Proteus vulgaris	1	4,7
Clostridien	1	4,7

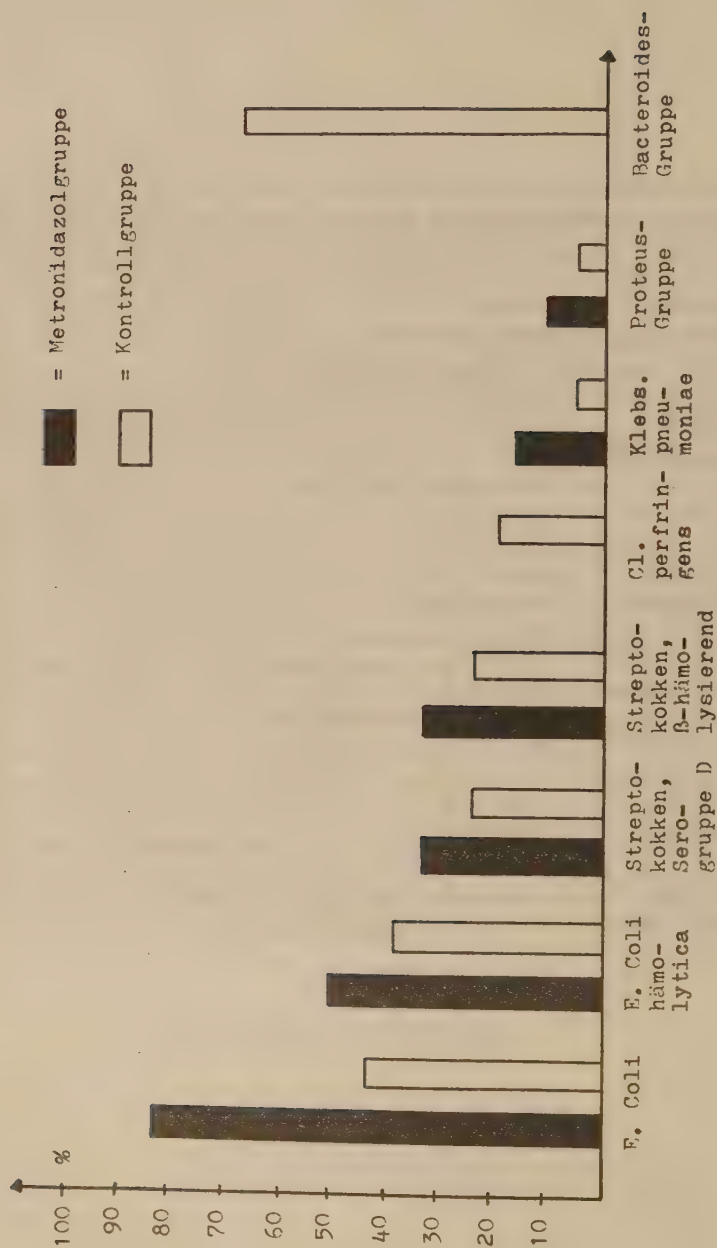


Abb. 11 Erregerspektrum der Wundabstriche bei Patienten mit Wundinfektion

In welcher Häufigkeit die unterschiedlichen Erreger bei den Patienten der beiden Gruppen mit postoperativer Wundinfektion in den Abstrichen der Wunde, den intraoperativen Abdomen-, bzw. Anastomosenabstrichen vorkommen ist in Tabelle 21 und 22, ferner in Abb. 12 und 13 dargestellt.

Tabelle 21: Häufigkeit der Erreger bei Patienten mit Wundinfektion in den verschiedenen Abstrichen. Metronidazolgruppe

Prozentuales Auftreten der verschiedenen Erreger bei Patienten der Metronidazolgruppe mit Wundinfektionen innerhalb der unterschiedlichen Abstriche.			
ERREGER	In Wundabstrichen isoliert %	In Abdomenabstrichen isoliert %	In Anastomosenabstrichen isoliert %
E. Coli	83,3	83,3	83,3
E. Coli hämolytica	50,0	33,3	50,0
Streptokokken, Serogruppe D	33,3	33,3	50,0
Streptokokken, B-hämolysierend	33,3	16,6	16,6
Streptokokken, vergrünend	16,6	-	-
Klebsiella pneumoniae	16,6	16,6	16,6
Clostridium perfringens	-	33,3	33,3

Tabelle 22: Häufigkeit der Erreger bei Patienten mit Wundinfektion in den verschiedenen Abstrichen der Kontrollgruppe.

Prozentuales Auftreten der verschiedenen Erreger bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Wundinfektion innerhalb der unterschiedlichen Abstriche.			
ERREGER	In Wundabstrichen isoliert %	In Abdomenabstrichen isoliert %	In Anastomosenabstrichen isoliert %
Bacteroides-Gruppe	66,6	26,3	61,6
E. Coli	42,8	57,8	88,8
E. Coli hämolytica	38,0	26,3	61,6
Streptokokken, Serogruppe D	23,8	21,0	61,1
Streptokokken, B-hämolysierend	23,8	10,5	11,1
Clostridium perfringens	19,0	10,5	11,1
Staphylokokken	9,5	10,5	-

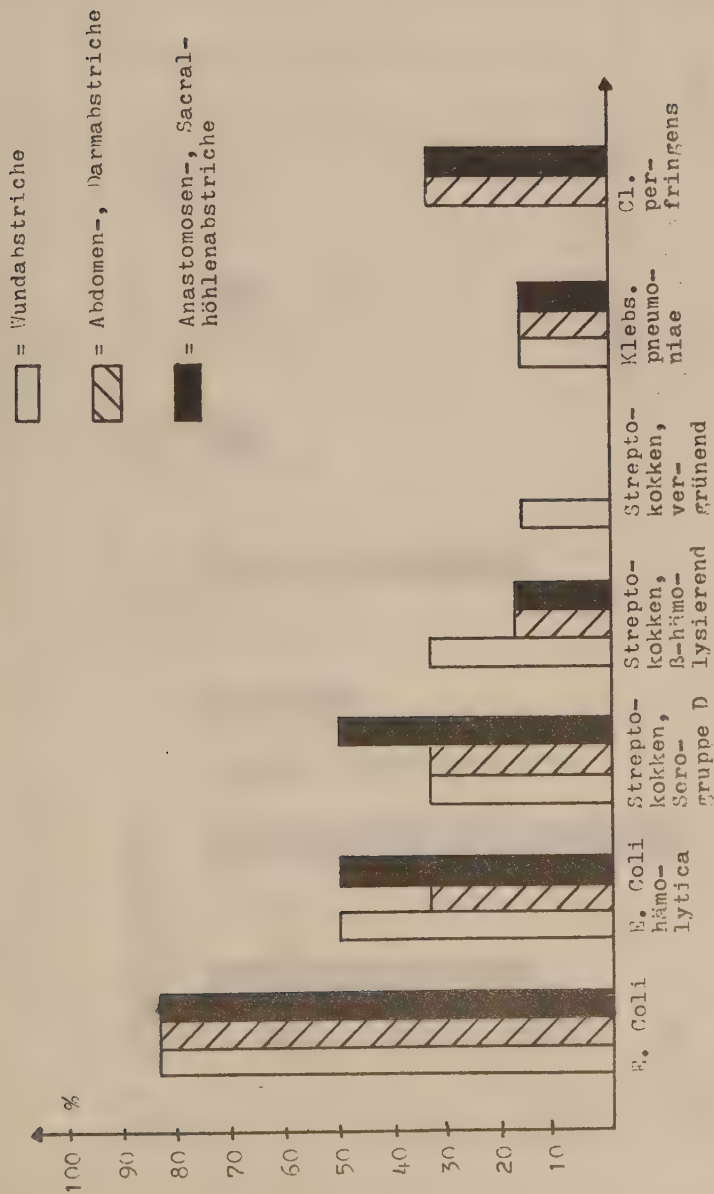


Abb. 12 Vorkommen der häufigsten Erreger in den verschiedenen Abstrichen der Patienten der Metronidazolgruppe mit Wundinfektion

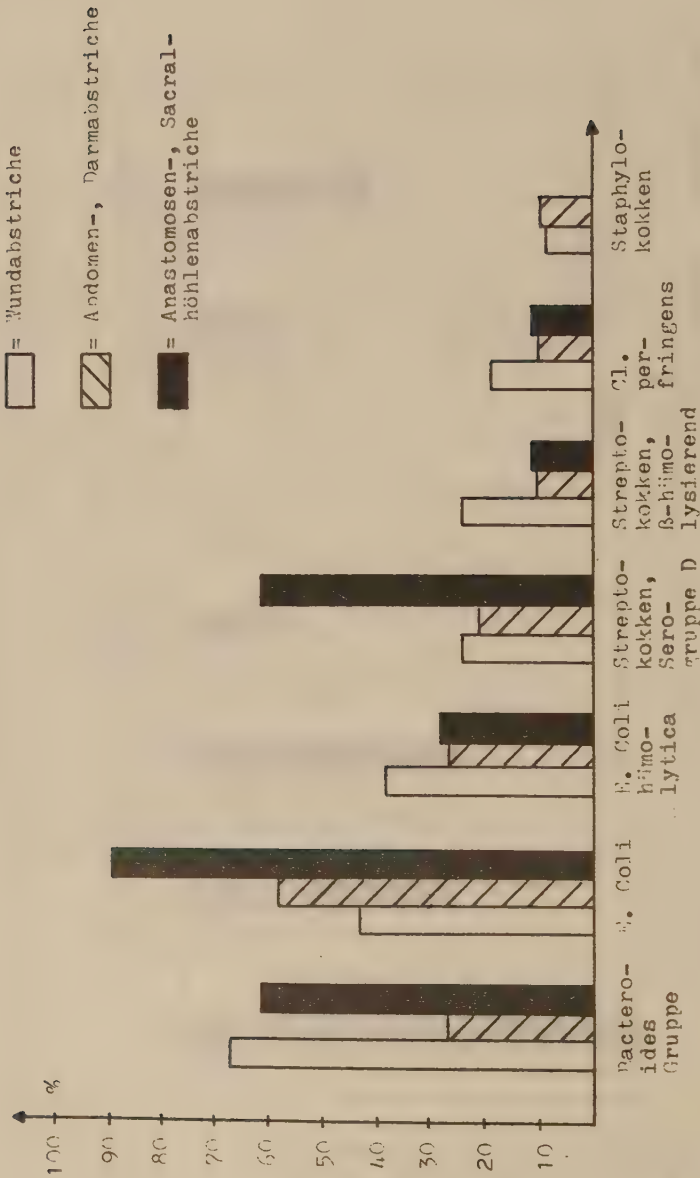


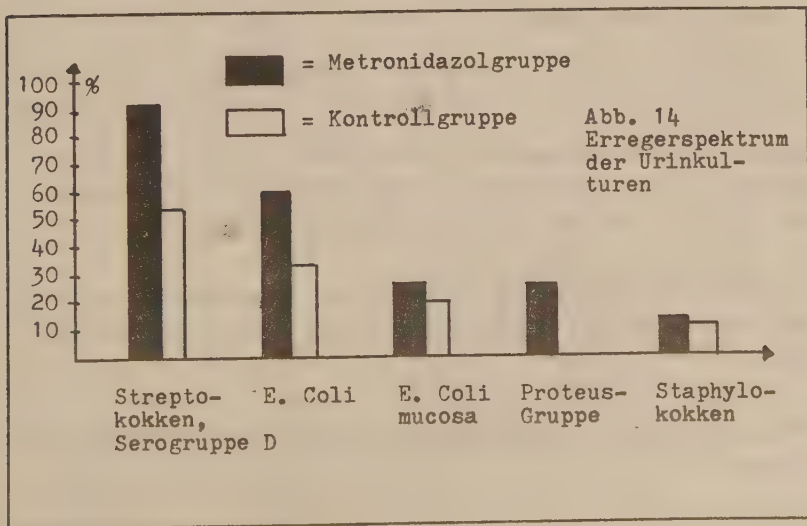
Abb. 13 Vorkommen der häufigsten Erreger in den verschiedenen Abstrichen der Patienten der Kontrollgruppe mit Wundinfektion

Bei den postoperativ aufgetretenen Bakteriurien konnte keine Senkung durch die Metronidazol-Prophylaxe erreicht werden, da hierbei ein aerobes Erregerspektrum dominiert.

Dies ist aus Tabelle 23 und Abb. 14 ersichtlich.

Tabelle 23: Erregerspektrum der Urinkulturen

Erregerspektrum der postoperativ untersuchten Urinkulturen				
	Metronidazolgruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Bakteriurien, gesamt	15	50	21	70
Streptokokken, Serogruppe D	14	93	11	52
E. Coli	9	60	7	33
E. Coli mucosa	4	26	4	19
Proteus-Gruppe	4	26	-	-
Staphylokokken	2	13	2	9



Laborparameter, Nebenwirkungen des Metronidazol, zusätzliche Antibiotika-Gabe, postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.

Der Einfluß der Metronidazol-Medikation auf Veränderungen des Blutbildes, sowie der anderen Laborparameter, SGOT, Gesamteiweiß und Kreatinin i.S. ist in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Laborparameter

Vergleich der Laborwerte beider Patientengruppen.		
	Metronidazol- gruppe N=30 Anzahl der Patienten	Kontroll- gruppe N=30 Anzahl der Patienten
Leukozyten über 10000/ul	18	22
Leukozyten unter 5000/UL	1	-
Hämoglobin unter 10g/100ml	3	4
Gesamteiweiß unter 60g/l	18	11
Kreatinin i.S. über 1,5 mg%	3	6
SGOT über 25 U/l	4	8

Ernstere Nebenwirkungen der Metronidazol-Behandlung traten bei keinem der beobachteten 30 Patienten auf. Die Behandlung mußte in keinem Falle abgebrochen werden.

Die zusätzliche Gabe von Antibiotika, postoperativ, war in der Kontrollgruppe 18 mal, in der Metronidazolgruppe 4 mal nötig.

Der postoperative Krankenhausaufenthalt ist in Tabelle 25 ersichtlich.

Operation	Durchschnittliche postoperative Liegedauer (Tage)		kürzeste postoperative Liegedauer (Tage)		längste postoperative Liegedauer (Tage)	
	Metro-nidazol-gruppe	Kontroll-gruppe	Metro-nidazol-gruppe	Kontroll-gruppe	Metro-nidazol-gruppe	Kontroll-gruppe
Sigmaresektion	21	28	14	12	29	49
Hemikolektomie re.	18	29	11	17	23	49
Transversumresektion	13	20	11	15	17	30
Rektumamputation, abdominal-sakral	26	45	16	36	42	51
Anus-Praeter-Rückverlegung	14	17	12	11	17	23

Tabelle 25: Dauer der postoperativen stationären Behandlung der beiden Patientengruppen

IV. DISKUSSION

Wie sich anhand der bakteriologischen Auswertung der hier vorliegenden Studie gezeigt hat, ist eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe mit Metronidazol geeignet, das Auftreten der häufigsten Komplikationen nach Dickdarmoperationen, außer Harnwegsinfektionen, positiv zu beeinflussen. Es dürfte als gesichert anzusehen sein, daß eine präoperative Reduktion der Bacteroides-Keime einen wesentlich komplikationsärmeren Verlauf bedingt.

Wie in vielen anderen Untersuchungen ließen sich auch in dieser Studie bei postoperativen Wundinfektionen Keime der Bacteroides-Gruppe als häufigste Erreger in den untersuchten Wundabstrichen der Patienten der Kontrollgruppe nachweisen. Auch häufig war das Vorhandensein dieser Bakterien in den intraoperativen Abdomen-, bzw. Anastomosenastrichen bei den Patienten ohne Metronidazol-Vorbereitung.

Bei den Patienten, die mit Metronidazol vorbereitet wurden, traten nur in insgesamt 3 Fällen Bacteroides-Keime bei den intraoperativen Abstrichen auf. Aus Wundabstrichen ließen sich diese Keime in keinem Falle isolieren.

Die Verschleppung der physiologischen Standortflora des Darmes von dem Operationsgebiet in die Wunde ist als hauptsächliche Ursache für postoperative Infektionen derselben anzusehen. So finden sich nach Trauma und Hypoxie, wie z.B. nach Operationen, nahezu ideale Bedingungen für anaerobe Keime, sich zu vermehren und Infektionen zu verursachen, da hierbei die Erreger sehr leicht in das Gewebe penetrieren können und sich unter Luftabschluß befinden.

Eine weitere Bestätigung für die Virulenz von Keimen der Bacteroides-Gruppe ist die Tatsache, daß sich diese Erreger bei 14 von 21 Wundinfektionen der Patienten ohne Metronidazol-Vorbereitung fanden. 7 Wundinfektionen waren rein aerober Natur, bei der Metronidazolgruppe traten 6 Wundinfektionen mit einem rein aeroben Erregerspektrum auf.

Tabelle 26: Wundinfektionen, aerob/anaerob

	Metronidazol- gruppe N=30	Kontroll- gruppe N=30
Wundinfektionen, aerob	6	7
Wundinfektionen mit Anaerobier- Nachweis	-	14

Obwohl sich die Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen Sepsis durch die Metronidazol-Prophylaxe nicht signifikant senken ließ, war auch bei dieser Form der Komplikation im postoperativen Verlauf der Einfluß von Metronidazol zu vermuten. Der Sepsis-Fall der Metronidazolgruppe verlief wesentlich blander als die Fälle der Kontrollgruppe.

Es kann gesagt werden, daß die praeoperative Reduktion der Bacteroides-Keime einen günstigen Einfluß auf den postoperativen Verlauf hat.

Abschließend sollte noch erwähnt werden, daß in eine ausreichende praeoperative Antibiotika-Prophylaxe ebenso ein Antibiotikum miteinbezogen werden sollte, das ein breites Wirkungsspektrum im aeroben Bereich hat, damit auch den Komplikationen von Seiten der aeroben Keime vorgebeugt werden kann. So sollte eine Kombination von Metronidazol mit einem Breitspektrum-Antibiotikum für den aeroben Bereich erwogen werden.

Es sind daher nach Fertigstellung dieser Studie mehrere Untersuchungen mit verschiedenen neuen Breitspektrum-Antibiotika, sowie Kombination derselben mit Metronidazol durchgeführt worden.

Wichtigste Parameter bei der Überprüfung auf Effektivität

einer Antibiotika-Prophylaxe waren in den meisten Studien das Auftreten von Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen. Eine vergleichende Deutung verschiedener Studien verschiedener Autoren ist jedoch hinsichtlich des Kriteriums der Wundinfektion schwierig, da hierfür individuelle Maßstäbe gelten. Im Hinblick auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen läßt sich eine eindeutigere Aussage machen, da diese Komplikationen durch Röntgen-Untersuchungen sicherer zu verifizieren sind, sofern diese zu definierten Zeitpunkten durchgeführt werden.

Einschränkend hingegen muß gesagt werden, daß für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen neben der entsprechenden Keimreduktion auch das operationstechnische Vorgehen eine große Rolle spielt.

Im Folgenden werden noch einige Studien aufgeführt, die im Zeitraum 1982 - 1984 am Behring-Krankenhaus durchgeführt wurden, wobei diese Studien nach dem Schema der Metronidazol-Studie erfolgten, und somit eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Auf eine Kontrollgruppe wurde bei den weiteren Untersuchungen verzichtet.

Bei einer Studie mit Cephoxitin, einem Cephalosporin-Abkömmling zur parenteralen Applikation, wurde zwischen einmaliger Gabe praeoperativ, ca 20 min vor Operationsbeginn, sowie Gabe von 2x2g perioperativ, verglichen.

Es konnte hierbei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen wie Wundinfektionen, Sepsis und Anastomoseninsuffizienzen gefunden werden. Ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter, Unterschied war im Auftreten postoperativer Harnwegsinfektionen zu erkennen, wobei als Kriterien für das Vorliegen eines Harnwegsinfektes nicht nur eine Bakteriurie, sondern auch Leukozyturie und subjektive Beschwerden, sowie Fieber betrachtet wurden.

Die Wundinfektionsrate lag bei 8% bei den Patienten, die einmalig Cephoxitin erhielten, bei 7% bei den Patienten mit perioperativer Gabe von 2x2g / Tag.

In der One-Shot-Gruppe traten 3% Anastomoseninsuffizienzen auf, bei den Patienten mit perioperativer Gabe waren es 7%. In den Wundabstrichen herrschten Keime der E.Coli-Gruppe, sowie Enterokokken vor. Bacteroides-Keime ließen sich in 20% der Abstriche isolieren.

Anhand dieser Untersuchungen ist zu erkennen, daß auch eine einmalige Gabe eines geeigneten Antibiotikums in der Lage ist, postoperative Komplikationen in der elektiven Kolonchirurgie unter 10% zu senken.

Auch bei einmaliger Gabe eines nur gegen anaerobe Keime wirksamen Antibiotikums konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einmaliger und mehrfacher Gabe der Substanz gefunden werden.

Es wurde eine Studie mit Ornidazol durchgeführt, wobei sich ergab, daß in den intraoperativen Anastomosenabstrichen bei den Patienten der One-Shot-Gruppe 13% Bacteroides-Keime auftraten, bei den Patienten mit repetierter Gabe ließen sich keine Bacteroides-Keime nachweisen.

Auf den weiteren Heilungsverlauf hatte das signifikant höhere Auftreten der Bacteroides-Keime in den intraoperativen Abstrichen bei der One-Shot-Gruppe keinen Einfluß.

Bei den postoperativen Wundinfektionen fand sich kein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens sowie im Erregerspektrum. Es traten bei beiden Gruppen keine anaeroben Infektionen auf. Man kann somit zu dem Schluß gelangen, daß eine einmalige, praeoperative Gabe dieses Antibiotikums ausreicht, den Komplikationen seitens der Anaerobier vorzubeugen.

Von weniger guter Wirkung auf die postoperative Infektionsmorbidity in der Kolonchirurgie erwies sich eine Prophylaxe mit Cefotaxim.

Vorherrschende Keime in den intraoperativen Abstrichen waren

hierbei Bacteroides-Keime mit einer Häufigkeit von 33%. E. Coli und Enterokokken waren deutlich reduziert worden. Bei einem Auftreten von 22% Wundinfektionen ließen sich zu 66% Bacteroides fragilis in den Wundabstrichen isolieren. Man muß hieraus folgern, daß Cefotaxim keine ausreichende Wirkung im anaeroben Bereich besitzt.

Gute Ergebnisse erbrachte eine Studie mit Lamoxactam, einmalig praeoperativ intravenös verabreicht. Hierbei lag die Häufigkeit des Auftretens postoperativer Wundinfektionen bei 7%. Besonders fiel die geringe Rate von Sekundärheilungen bei abdomino-sakralen Rektumamputationen auf. Bei 6 Operationen dieser Art war nur 1 Fall von Wundheilungsstörung zu beobachten.

Überwiegend nachgewiesene Keime in den intraoperativen Abstrichen waren mit 70% Enterokokken und mit 70% Keime der Bacteroides-Gruppe.

Bei den 30 Patienten, die Lamoxactam erhielten kam es in 2 Fällen zu einer Wundheilungsstörung. In einem Fall wurde Bacteroides fragilis nachgewiesen, in dem anderen E. Coli und Enterokokken.

Andere postoperative Komplikationen, wie Sepsis oder Anastomoseninsuffizienzen waren nicht zu verzeichnen.

Durch eine Prophylaxe mit Mezlozillin ließen sich postoperative Wundinfektionen in der elektiven Kolonchirurgie auf 10% senken. Anastomoseninsuffizienzen traten bei 4% der Patienten auf und waren ebenfalls durch die Prophylaxe signifikant verringert.

Bei einer Studie, die von anderen Autoren mit einer Kombination von Mezlozillin und Metronidazol durchgeführt wurde traten bei 10% der Patienten Wundinfektionen auf, Anastomosenfisteln waren bei 3,3% der Patienten zu beobachten, schwere Peritonitiden und Anastomoseninsuffizienzen größeren Ausmaßes wurden nicht beobachtet.

Eine andere Studie, bei der die eine Hälfte der Patienten mit Cefoxitin und oral verabreichtem Kanamycin, die andere Hälfte nur mit Kanamycin vorbereitet wurde, belegt ebenfalls

eine signifikante Senkung der postoperativen Infektionsmorbidity.

In der Gruppe der Patienten mit kombinierter Vorbereitung traten 3% Wundinfektionen auf, bei den Patienten, die nur mit Kanamycin vorbereitet wurden waren 27% Wundinfektionen zu verzeichnen. Bei 6 von 9 Patienten mit Wundinfektion ließen sich *Bacteroides fragilis*-Keime nachweisen. Bei der Gruppe der Patienten, die kombiniert vorbereitet wurden ließen sich keine *Bacteroides fragilis*-Keime isolieren.

Auch andere Kombinationen oraler, nicht resorbierbarer Antibiotika mit systemisch zu applizierenden Substanzen sind erprobt worden.

Bei Kombination von Neomycin mit Tetracyclin traten 5% Wundinfektionen auf, bei Kombination von Neomycin mit Erythromycin 9%, bei Kanamycin und Metronidazol 8%, bei Neomycin und Metronidazol waren 17% Wundinfektionen zu verzeichnen. Bei allen Untersuchungen war eine signifikante Senkung postoperativer Komplikationen durch eine kombinierte Therapie gegenüber der alleinigen Gabe oraler Antibiotika zu erkennen.

Hinsichtlich der aufgeführten Studien sollte eine Komplikationsrate über 10% heute nicht mehr akzeptiert werden. Die Vorteile einer kurzzeitigen, einmaligen praeoperativen, Gabe sind darin zu sehen, daß bei einerseits ausreichender Keimreduzierung andererseits keine vollständige Elimination der Darmflora erfolgt und somit einem Ausbreiten von Pilzen, wie *Candida*, entgegengewirkt wird. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß keine Resistenzentwicklung eintritt. Bei der Kombination oraler, nicht resorbierbarer Antibiotika mit systemisch anzuwendenden Substanzen sind Summationseffekte zu erwarten, was eine weitere Senkung der postoperativen Infektionsmorbidity verspricht.

Daher sollte, wann immer möglich, eine solche kombinierte Vorbereitung durchgeführt werden.

Der Vorteil einer alleinigen systemischen Gabe ist bei stenosierenden Prozessen zu sehen, wo keine orthograden Spülungen oder orale Antibiotika verabreicht werden können, ferner bei Noteingriffen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der hier vorliegenden prospektiven, kontrollierten klinischen Studie sollte der Einfluß einer perioperativen Antibiotikaphrophylaxe mit Metronidazol auf postoperative Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen, Peritonitis, Sepsis, Fieberhäufigkeit und Anastomoseninsuffizienzen untersucht werden.

Für die Studie ausgewählt wurden 60 Patienten, die zu elektiven Dickdarmoperationen eingewiesen waren.

Nach dem Prinzip der alternierenden Reihe wurden 30 Patienten einer Kontrollgruppe zugeordnet, die anderen 30 erhielten zusätzlich zur üblichen Operationsvorbereitung Metronidazol nach folgendem Schema:

Am Vorabend der Operation wurde die Substanz um 22⁰⁰ Uhr verabreicht, am Operationstag und den darauffolgenden 3 postoperativen Tagen wurden jeweils 500mg (100ml) 3 mal täglich im Abstand von 8 Stunden per Kurzinfusion i.v. gegeben. Die beiden Patientengruppen waren sich ähnlich in Bezug auf Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Operationen, sowie Diagnosen.

Zur bakteriologischen Auswertung gelangten intraoperativ angefertigte Abstriche der Bauchhöhle, des Darmes, sowie der Anastomose oder Sakralhöhle. Am 3. postoperativen Tag wurden ferner Wundabstriche untersucht. Urinkulturen wurden ebenfalls routinemäßig angelegt.

Auf standardisierten Verlaufsprotokollen wurde der postoperative Verlauf dokumentiert. Vermerkt wurden unter anderem Laborwerte, zusätzliche Medikationen und Nebenwirkungen der Metronidazol-Behandlung.

Postoperativ auftretende Wundinfektionen konnten von 70% bei den Patienten der Kontrollgruppe auf 20% bei den mit Metronidazol vorbereiteten Patienten gesenkt werden.

(χ^2 -Test $\alpha \leq 5\%$)

Auch Fieber über 38°C an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen, postoperativ, konnte von 43,3% bei den Patienten der Kontrollgruppe auf 16,5% bei den Patienten der Metronidazolgruppe gesenkt werden. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant. (χ^2 -Test $\alpha \leq 5\%$)

Auch in der Häufigkeit einer postoperativ auftretenden Peritonitis ergab sich ein weiterer signifikanter Unterschied. In der Kontrollgruppe wurde bei 7 Patienten eine postoperative Peritonitis diagnostiziert, in der Metronidazolgruppe trat kein Peritonitis-Fall auf. (χ^2 -Test $\alpha \leq 5\%$)

Eitrige Sekretion aus der Drainage, bei 10 Patienten der Kontrollgruppe, in der Metronidazolgruppe bei einem Patienten, konnte signifikant vermindert werden. (χ^2 -Test $\alpha \leq 5\%$) Nicht signifikant reduziert werden konnte die Häufigkeit postoperativer Sepsis. In der Kontrollgruppe waren 5 Fälle, in der Metronidazolgruppe 1 Fall zu verzeichnen.

Keinen Einfluß hatte die Metronidazol-Prophylaxe auf das Auftreten von Harnwegsinfektionen, da hierbei ein aerobes Erregerspektrum ausschlaggebend ist.

Von den 21 in der Kontrollgruppe auftretenden Wundinfektionen war bei 14 der Nachweis anaerober Keime der Bacteroides-Gruppe erfolgt, nur 7 Infektionen waren rein aerober Natur. Alle 6 der postoperativ auftretenden Wundinfektionen der Metronidazolgruppe waren durch aerobe Erreger verursacht. Bei den aeroben Infektionen überwogen Keime der E. Coli-Gruppe, sowie Streptokokken der Serogruppe D (Enterokokken). Bei 18 Patienten der Kontrollgruppe war zusätzliche Gabe von Antibiotika nötig, in der Metronidazolgruppe bei 4 Patienten. Nebenwirkungen, die zum Absetzen des Metronidazol gezwungen hätten, traten nicht auf.

Die Untersuchungsergebnisse lassen den Schluß zu, daß die praeoperative Reduktion von Anaerobiern, insbesondere von Keimen der Bacteroides-Gruppe, von günstigem Einfluß auf den postoperativen Verlauf ist.

VI. LITERATURNACHWEIS

1. AEGERHARD, P.: Mechanische Darmvorbereitung und Antibiotikaphylaxe in der Kolonchirurgie. Schweiz. Rundschau Med. 69, 1980
2. ANDERS, A., HÄRING, R., HAHN, H., NORDHAUSEN, B., RÄTZEL, G.: Die Antibiotikaphylaxe in der Kolonchirurgie. Chir. Praxis 29, 1982, 197-210
3. BACH, V.T., THADEPALLI, H.: Susceptibility of anaerobic bacteria in vitro to 23 antimicrobial agents. Chemother. 26, 1980, 344-353
4. BEARD, C.M., NOLLER, K.L., O'FALLON, W.M., KURLAND, T., DOCKERTY, B.: Metronidazole and Human Cancer. Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole, 18, 1979, 243-244
5. BERGAN, T.: Neutropenia, associated with Metronidazole. Brit. Med. J. 2, 1979, 1219
6. BERGSJÖ, P.: Behandlung äußerer gynäkologischer Infektionen. T. Norske Laegeforen 5, 1978, 283-287
7. BIRKIGKT, H.-G., BARNBECK, F., FLEISCHER, G.M.: Die orthograde Darmspülung in der klinischen Praxis. Zentralbl. Chir. 107, 1982, 404-408
8. BODIC, L., HAMZA, H.: Accident du Chloroquinol et du Metronidazone. Ouest med. 3, 1978, 105-106

9. BRASS, C., RICHARDS, G.K., RUEDI, J.: The effect of Metronidazole on the postoperative woundinfection in elective colonic surgery.
Am. J. Surg. 135, 1978, 91-96
10. BREYER, H.G., HUSSELS, H.J., WENZEL, M., WUNDSCHOCK, M.: Zur Problematik der praeoperativen Keimreduktion in der Kolonchirurgie.
Aktuelle Chirurgie 6, 1978, 393-400
11. BRYAN, L.E., KOWAND, S.K., VAN DEN ELZEN, H.M.: Mechanism of Aminoglykoside Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Clostridium perfringens and Bacteroides fragilis.
Antimicrob. Agents Chemother. 15, 1979, 7-13
12. BURTON, R.C.: Postoperative Wound Infection in Colonic and Rectal Surgery.
Brit. J. Surg. 6, 1973, 363-365
13. COPPA, G.F., ENG, K., LONGE, T.H., RANSON, J.H.C., LOCALIO, S.A.: Parenteral and Oral Antibiotics in Elective Colon and Rectal Surgery.
Am. J. Surg. 145, 1983, 62-65
14. CRUSE, P.J.E.: Incidence of Wound Infection on the Surgical Services.
Surg. Clin. N. Am. 55, 1975, 1269-1275
15. DARLAND, G., BIRNBAUM, J.: Cefoxitin Resistance to B-Lactamases: A major factor for susceptibility of Bacteroides fragilis to the Antibiotic.
Antimicrob. Agents Chemother. 11, 1977, 725-734
16. DAVIDSON, A.I.G., SMITH, G., SMYLIE, H.G.: A Bacteriological Study of the Immediate Environment of a Surgical Wound.
Brit. J. Surg. 58, 1971, 326-333
17. DECKER, K., HIRSCH, H.A.: Bakteriologische und klinische Befunde bei postoperativen Wundinfektionen.
Arch. Gynäk. 224, 1977, 451-452

18. DUKES, M.N.G.: Meyler's Side Effect of Drugs.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1980, 489-490
19. EDWARDS, D.I., MATHISON, G.E.: Metronidazole, an
antimicrobial drug which inhibits photosynthesis.
Z. Pflanzenphysiol. 71, 1974, 424-427
20. EDWARDS, D.I., MATHISON, G.E.: The Mode of Action of
Metronidazole against *Trichomonas vaginalis*.
Journal of General Microbiology 63, 1970, 297-302
21. FASS, R.J.: In vitro activities of β -Lactam and
aminoglykoside antibiotics.
Arch. Int. Med. 140, 1980, 763-768
22. FINEGOLD, S.M., SUTTER, V.L.: Host Resistance to
Commensal Bacteria.
Churchill-Livingstone, London, 1972, 257-297
23. FÜZY, M., CSUKAS, Z.: Das antibakterielle Wirkungs-
spektrum des Metronidazols.
Zentr. Bakt. Parasitenk. 213, 1970, 258-262
24. FÜZY, M., CSUKAS, Z.: Selektive antibakterielle
Wirkung des Metronidazols.
Kisérlet. Orvostud. 24, 1972, 233-236
25. GERSTNER, G., JANISCH, C.P., KOFLER, E.: Metroni-
dazol-Prophylaxe bei gynäkologischen Laparatomien.
Klinikerarzt 9, 1980, 395-402
26. GOLDRING, J., SCOTT, A., MC NAUGHT, W., GILLESPIE, G.:
Prophylactic Oral Antimicrobial Agents in Elective
Colonic Surgery.
Lancet 2, 1975, 997-1000
27. GOPLERUD, C.P., OHM, M.J., GALASK, R.P.: Aerobic and
Anaerobic flora of the Cervix during pregnancy and the
puerperium.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 1976, 858-868

28. GORBACH, S.L., BARTLETT, J.G.: Anaerobic Infections.
N. Engl. J. Med. 290, 1974, 1289-1294
29. GUTMANN, W., WENZEL, M., WALDEN, M., HEINRICH, M.:
Ergebnisse perioperativer Prophylaxe mit Metroni-
dazol in der Kolonchirurgie.
Aktuelle Chirurgie 2, 1982, 45-49
30. HARTLEY-ASP, B.: Chromosomal studies on human lympho-
cytes exposed to Metronidazole in vivo and in vitro.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine,
International Congress and Symposium Series, Metro-
nidazole, 18, 1979, 237-241
31. HIGGINS, A.F., LEWIS, A., NOONE, P., HOLE, M.L.: Single
and multiple dose Cotrimoxazole and Metronidazole
in colorectal surgery.
Br. J. Surg. 67, 1980, 90-92
32. HOFFMANN, C.E.J., MC DONALD, P.J., WATTS, J.M.: Use of
preoperative Cefoxitin to prevent infection after
colonic and rectal surgery.
Ann. Surg. 193, 1981, 353-356
33. HOUGHTON, G.W., THORNE, P.S., SMITH, J., TEMPLETON, R.:
The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole.
(Single and multiple dosing)
Academic Press London, The Royal Society of Medicine,
International Congress and Symposium Series, Metro-
nidazole, 18, 1979, 35-40
34. INGS, R.M.J., LAW, G.L., PARNELL, E.W.: The Metabolism
of Metronidazole.
Biochemical Pharmacology 15, 1966, 515-519
35. INGS, R.M.J., MC FADZEAN, J.A., OMEROD, W.E.: The
mode of action of Metronidazole against Trichomonas
vaginalis and other micro organisms.
Biochemical Pharmacology 23, 1974, 1921-1929

36. JACKSON, D.W., POLLOK, A.V., TINDALL, D.S.: The Value of a Plastic Adhesive Drape in the Prevention of Wound Infection.
Brit. J. Surg. 58, 1971, 340-342
37. JOLLES, G.E.: Origin and Anti-infective Activity of Metronidazole.
Excerpta Medica Amsterdam, ICS 438, Proceedings of the International Metronidazole Conference Montreal. 1977
38. KEIGHLEY, M.R.B.: Influence of Prophylaxis against Bacteroides on Incidence of Sepsis after Large-Bowel Surgery.
Proc. Roy. Soc. Med. 68, 1975, 667-668
39. KEIGHLEY, M.R.B.: Prevention of wound sepsis in gastrointestinal surgery.
Brit. J. Surg. 64, 1977, 315-321
40. KUSCHE, J., STAHLKNECHT, C.D.: Antibiotikaprophylaxe bei kolorektalen Operationen: Gibt es ein Mittel der Wahl?
Chirurg 52, 1981, 577-585
41. LAMBERT, B., LINBLAD, A., LINDSTEN, J., MORAD, M.: Genotoxic Effects of Metronidazole in Human Lymphocytes in vitro and in vivo.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole, 18, 1979, 229-235
42. LEIGH, D.A., SIMMONS, K., NORMAN, E.: Bacterial flora of the appendix fossa in appendicitis and postoperative wound infection.
J. Clin. Path. 27, 1974, 997-1000
43. LEIGH, D.A.: Wound infections due to Bacteroides fragilis following intestinal surgery.
Brit. J. Surg. 62, 1975, 667-668

44. LEIGH, D.A.: Indications for antibiotic prophylaxis and treatment in patients undergoing appendectomy.
J. Antimicrob. Chemother. 4, 1978, 15-23
45. LEUNG, T., WILLIAMS, J.D.: β -Lactamases of subspecies of *Bacteroides fragilis*.
J. Antimicrob. Chemother. 4, 1978, 47-54
46. LODE, H.: Antibiotika-Prophylaxe
Zschr. Chemother. 2, 1981, 1-3
47. MAHON MC, M.J., GREENALL, M.J., COOKE, E.M.: The prevention of Wound Infection after Appendectomy by intravenously administered Metronidazole.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole, 18, 1979, 133-137
48. MARTIN, W.J., GARDNER, W., WASHINGTON, J.A.: In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria isolated from Clinical Specimens.
Antimicrob. Agents Chemother. 1, 1972, 148-158
49. MITCHELL, N.J., EVANS, D.S., POLLOK, D.: Single dose Metronidazole with and without Cefuroxime in elective colorectal surgery.
Brit. J. Surg. 70, 1983, 668-669
50. MOORE, W.E.C.: Anaerobes as normal Flora: Gastro-intestinal Tract.
Excerpta Medica Amsterdam, ICS 438, Proceedings of the International Metronidazole Conference Montreal 1977, 222-228
51. MORGAN, I.F.K.: Metronidazole Treatment in Pregnancy.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole 18, 1979, 245-247

52. MÜLLER, M.: Mode of Action of Metronidazole on Anaerobic Microorganisms.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole 18, 1979, 223-227
53. NICHOLS, R.L., BROIDO, P., CONDON, R.E.: Effect of Preoperative Neomycin-Erythromycin Intestinal Preparation on the Incidence of Infectious Complications Following Colon Surgery.
Ann. Surg. 178, 1973, 453-458
54. OKUBADEJO, O.A., GREEN, P.J., PAINE, D.J.A.: Bacteroides Infections among Hospital Patients.
Brit. Med. J. 2, 1973, 212-214
55. PAULINKE, K.W., WASHINGTON, J.A.: Bacterial Activities of New β -Lactam Antibiotics Against Bacteroides Fragilis.
Antimicrob. Agents Chemother. 24, 1983, 1-4
56. RALPH, E.D., KIRBY, W.M.M.: Unique bacterial activity of Metronidazole against Bacteroides fragilis and Clostridium perfringens.
Antimicrob. Agents Chemother. 8, 1975, 409-414
57. ROE, J.F.C.: A Critical Appraisal of the Toxicology of Metronidazole.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole 18, 215-221
58. SCHMIDT, G.W., MATHIN, K.S., CHUA, N.H.: A rapid procedure for selective enrichment of photosynthetic electron transport mutants.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 1977, 610-614
59. SELKON, J.B.: Choice of Chemotherapy for the Anaerobe.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Metronidazole 18, 1979, 29-33

60. SOMNTAG, H.G., HINGST, V.: Vergleichsuntersuchungen zur Antibiotikaresistenz bei Anaerobiern.
Therapiewoche 30, 1980, 1526-1530
61. STAMBAUGH, J.E., FEO, L.G., MANTHEI, R.W.: The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of Metronidazole in man.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 161, 1968, 373-381
62. TABAQCALI, S.: Ecology and metabolic activity of non-sporing anaerobes.
Infection with non-sporing anaerobic bacteria, Churchill-Livingstone Edinburgh, 1974, 672-675
63. TALLY, F.P., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Treatment of Anaerobic Infections with Metronidazole.
Antimicrob. Agents Chemother. 7, 1975, 672-675
64. WENZEL, M., DOHRMANN, R.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antibiotikum zur kurzfristigen preoperativen Dickdarmsterilisierung.
Dtsch. Med. Journal 13, 1962, 230
65. WENZEL, M., WALDEN, M., HEINRICH, M., NEUHAUS, B.: Die systemische Mezlozillin-Propylaxe in der elektiven Kolonchirurgie.
Infection 10, Suppl. 3, 1982, 148-157
66. WERNER, H., KRAEMANN, C., UNGERECHTS, J., SCHMITZ, H.J.: Die In-Vitro-Aktivität von Mezlozillin, Azlozillin und Carbenizillin gegen Bacteroidaceae unter besonderer Berücksichtigung der Fragilis-Gruppe.
Infection 5, 1977, 17-21
67. WERNER, H., KRAEMANN, C., UNGERECHTS, J.: Cefoxitin-Empfindlichkeit von Cephalosporinase-positiven und -negativen Bacteroidaceae.
Infection 7, 1979, 43-46

68. WERNER, H., KRASEMANN, C., KANDLER, R., WANDMACHER, G.:
Metronidazol-Empfindlichkeit von Anaerobiern.
Münch. Med. Wschr. 122, 1980, 633-636
69. WERNER, H.: Anaerobe Infektionen
Thieme Stuttgart 1981
70. WIESMANN, E.: Medizinische Mikrobiologie
Thieme Stuttgart 1978
71. WILLIS, A.T., BULLEN, C.L., FERGUSON, I.R.: Metro-
nidazole in the prevention and treatment of Bacteroides
infections in gynecological patients.
Lancet 2, 1974, 1540-1543
72. WILLIS, A.T., FERGUSON, I.R., JONES, P.H.: Metronidazole
in prevention and treatment of Bacteroides infections
after appendectomy.
Brit. Med. J. 1, 1976, 318-321
73. WILLIS, A.T., FERGUSON, I.R., JONES, P.H.: Metronidazole
in prevention and treatment of Bacteroides infections
in elective colonic surgery.
Brit. Med. J. 1, 1977, 607-610
74. WILLIS, A.T., JONES, P.H.: The prophylactic role of
Metronidazole in colorectal surgery.
Academic Press London, The Royal Society of Medicine,
International Congress and Symposium Series, Metro-
nidazole 18, 1979, 137-147
75. WINKLER, H., DORTENMANN, J., WITTMANN, D.H.: Infektions-
prophylaxe bei elektiven Dickdarmoperationen. Ergebnisse
einer prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie.
Chirurg 54, 1983, 272-277
76. WITTMANN, D.H., BANGMANN, H.-J., ECKHARDT, K., EGGERT, A.,
FREITAG, V.: Zur Frage der Verminderung des Infektions-
risikos bei Dickdarmoperationen. Ergebnisse einer pro-
spektiven randomisierten Doppelblindstudie. In: Peri-
operative Antibiotikatherapie. Hrsg.: P. Eckert,
I. Zwank, Zuckschwerdt, München, 1982

LEBENS LAUF

Am 26. Januar 1953 wurde ich, Wolfgang Gutmann, als Sohn des Arztes Dr.med. Fritz Gutmann und seiner Ehefrau Herta, geb. Kurz, in Singen/Hohentwiel geboren.

In Stockach besuchte ich die Grundschule und ab 1963 das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium Stockach. 1968 wechselte ich zur Heimschule Lender in Sasbach-Achern über, wo ich im Juni 1972 das Abitur bestand.

Mit dem Wintersemester 72 begann ich ein Chemiestudium an der Freien Universität Berlin. Zum Wintersemester 77 nahm ich das Medizinstudium an der Uni Heidelberg auf. Ab Sommersemester 78 setzte ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin fort, wo ich im Sommer 79 das Physikum, im Sommer 80 den 1. Abschnitt und im Sommer 82 den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung ablegte.

Das Praktische Jahr, mit Wahlfach Orthopädie, begann ich im Oktober 82 im Urban-Krankenhaus und beendigte es im September 83 im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Den 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich am 21.11.83 in Berlin, die Approbation erhielt ich am 25.11.83.

Seit Februar 1984 bin ich als Assistenzarzt im Wenckebach-Krankenhaus auf der Chirurgischen Abteilung tätig.

Ich habe die Absicht, mich zum Facharzt für Chirurgie weiterzubilden.

